BIBLIOTHEEK
LEESMUSEUM
AMSTERDAM.
AFD. Gyn
№ 9301.

9301

IMENTEN
OVER NEUROPATHISCHE LOCALE VOEDINGSSTOORNISSEN

THESIS AMSTERDAM 1907

HENDRIK KLEIN

Ex-libris
Charles Atwood
Lefoid

THESIS

AMSTERDAM 1907

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

EXPERIMENTEN
OVER NEUROPATHISCHE LOCALE
VOEDINGSSTOORNISSEN.

LEESMUSEUM

THESIS AMSTERDAM 1907

EXPERIMENTEN OVER NEUROPATHISCHE LOCALE VOEDINGSSTOORNISSEN.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

DR. J. ROTGANS,

Hoogleeraar in de Faculteit der Geneeskunde,

in het openbaar te verdedigen

op Donderdag 25 April 1907, des nam. ten 4 ure,

in de AULA der UNIVERSITEIT,

DOOR

HENDRIK KLEIN,

Geboren te Lemmer.

AMSTERDAM — J. CLAUSEN,

DRUKKER VAN HET AMSTERDAMSCH STUDENTENCORPS

1907.

TEESMUSEUM

Aan mijne Ouders
en mijn Broeder.

Bij het einde van mijn Academischen studietijd betuig ik mijn grooten dank aan U, Hoogleeraren en Assistenten der Natuurphilosophische en Medische Faculteiten, voor Uw onderwijs en de gastvrijheid, mij op Uwe laboratoria verleend.

Veroorlooft mij, in het bijzonder aan U, Hooggeleerde WINKLER, zeer gewaardeerde Promotor, mijne verplichting uit te drukken voor den steun en de belangstelling, die ik bij dezen arbeid van Uwe zijde mocht ondervinden.

Hoe zou ik het kunnen nalaten, ook hen hier van harte te bedanken, die mij zoo welwillend hunne vaardige hulp verleenden bij mijne experimenten.

HOOFDSTUK I.

Inleiding.

Wanneer bij een proefdier eene perifere zenuw doorgesneden is, kan men in haar innervatiegebied naast de gevoelloosheid van alle weefsels en de verlamming der willekeurige spieren nog tal van veranderingen opmerken, tijdelijke zoowel als blijvende, in bloedvaten en klieren, in epitheel en bindweefsel, veranderingen, die telkens herinneren aan ziekelijke processen in het menschelijk lichaam, waarvan de aetiologie en de pathogenese nog lang niet in alle opzichten bekend is.

Wat wonder, dat ik gaarne op de uitnoodiging van Professor Winkler inging, om deze veranderingen bij eene bepaalde zenuw in eene studie neer te leggen.

Laat mij beginnen met een overzicht van de vele resultaten, waartoe tallooze onderzoekers op dit gebied gekomen zijn.

Het »*divide et impera*« kan hier toegepast worden. Vijf groote groepen vindt men, die niet tezeer ineengrijpen.

Snijdt men bv. den nervus ischiadicus van een konijn door, dan vindt men allereerst eene verwijding der vaten. Het warme bloed wordt in grooter hoeveelheid door de vaten gestuwd, verhoogt de temperatuur van den poot. Daarnaast vertoonen de klieren eene grootere werkzaamheid en na eenigen tijd ziet men kleine zweetdruppeltjes uitparelen uit den bal van den voet.

Niet altijd en voornamelijk bij ongunstige levensverhoudingen treedt na een dag of wat eene tweede groep van verschijnselen op. De poot gaat zwellen; wanneer men er in knijpt, blijft een vingerindruk achter; er heeft zich oedeem gevormd. Maar behalve het serum heeft zich ook hier en daar het bloed zelf een weg gebaand door de uitgerekte vaatwanden en kleine extravasaten gevormd.

Legt men eenige dagen of weken na de doorsnijding de vaten bloot, dan kan men met behulp van de methyleenblauwmethode onder het mikroskoop eene derde groep vinden, de verwording der vaatzenuwen.

Onderzoekt men, eveneens langs mikroskopischen weg, den toestand der vaatwanden, dan ziet men

ook hierin merkwaardige wijzigingen, trophische stoornissen in de cellen van media en intima.

Ten slotte, als vijfde groep — eene groep, die mij in het bijzonder belang inboezemde — ziet men aan de uiterste deelen, die het meest aan letsel blootstaan, weefselnekrose optreden, haren uitvallen, nagels verbrokkelen, zweren zich vormen.

Hoe en waardoor zoo en niet anders het verloop is, men heeft het nog niet in al zijne détails op den voet kunnen vervolgen, niet voor den n. ischiadicus, evenmin voor den n. vagus en de beide takken van den n. trigeminus, welke laatste het voorwerp werd van mijne experimenten. Wat men gevonden heeft, moge in hoofdzaak hierna vermeld worden.

HOOFDSTUK II.

Historisch Overzicht.

1. *Veranderingen in de wijdte der bloedvaten.*

Schiff, Claude Bernard, Waller, Brown-Sequard, Snellen, Samuel e. a. zagen bij verschillende dieren na doorsnijding van allerlei zenuwen, als de n. ischiadicus, n. trigeminus, n. splanchnicus, halssympathicus, plexus auxillaris, n. auricularis, enz. hyperaemie van het betreffende vaatgebied.

Deze hyperaemie kan van vrij langen duur zijn. Zoo zag Samuel, en ook Schiff, ze eenige maanden voortduren na laesie van de plexus axillaris bij duif en hond. Lapinsky zag gedurende 3—5 maanden vaatverwijding in het ischiadicusgebied. Op den duur echter krijgt het vat zijne normale wijdte volgens de op dit punt overstemmende autoren terug.

GOLTZ, PUTZEYS en TARCHANOFF vonden onmiddellijk na de doorsnijding van den ischiadicus eene kortdurende vaatvernauwing, die spoedig plaats maakte voor eene te grooter verwijding. GOLTZ controleerde deze aan de temperatuursverhooging van de poot, moest echter erkennen, dat dit niet geheel in den haak was en zijne bewering, dat de hyperaemie slechts eenige dagen aanhield, moet dan ook gelezen worden, dat de temperatuursverhooging zoolang aanhield.

SNELLEN meende, dat elke doorsnijdingsdilatatie wordt voorafgegaan door eene vluchtige constrictie; LOVÈN toonde aan, dat dit geen algemeene wet is.

Hadden SCHIFF, BERNARD e. a. die vaatverwijding toegeschreven aan de verlamming der vasoconstrictoren, GOLTZ bewees afdoende, dat een verhoogde prikkelingstoestand van vasodilatatoren meewerkte. Hij sneed eerst het lendenmerg van een hond door om latere reflexwerkingen op hart- en ademhalings-centra te voorkomen; tot de gevolgen behoorde eene verhooging van temperatuur in beide pooten; daarna sneed hij bij denzelfden hond den linker ischiadicus door, waarna de linker poot warmer werd dan de rechter, wat na eenige dagen ophield. Sneed hij nu aan den ischiadicus het afgesneden einde wat lager nog eens door, of prikkelde hij dien stomp op elek-

trische, chemische of mechanische wijze, dan trad telkens temperatuursverhooging opnieuw in.

Deze proeven zijn later door vele onderzoekers gecontroleerd en in 't algemeen zijn de verklaringen van GOLTZ en BERNARD omtrent de tweeërlei werking op den vaatwand door hen aanvaard.

Zij hebben nog allerlei détails aan het licht gebracht — b.v. den invloed van de temperatuur der omgeving op den graad van prikkelbaarheid der vasomotoren — die echter slechts in verwijderd verband tot het onderwerp van dit proefschrift staan en dus hier moeten overgeslagen worden. Men vergelijke de onderzoekingen van VULPIAN, OSTROUMOFF, KENDALL en LUCHSINGER, BERNSTEIN, BOWDITCH en WARREN hierbij.

Ik meen dus als bewezen te moeten aannemen:

1° dat na doorsnijding van vasomotorenhoudende zenuwen eene prikkeling optreed van dilatatoren en constrictoren beide, waarbij de laatsten gedurende de eerste uren of korter de overhand kunnen hebben en vaatcontractie bewerken,

2° waarbij echter weldra de dilatatoren relatief sterker worden en de oorzaak zijn van eene sterke vaatverwijding, die weken en langer kan aanhouden,

3° dat tijdens de kortstondige vaatcontractie de temperatuur in geringe mate verlaagd is,

4° dat in de eerste week der vaatverwijding de

temperatuur verhoogd is, doch daarna teruggaat tot zelfs onder den norm,

5° dat deze teruggang tot onder den norm niet het gevolg is van het ophouden der hyperaemie, maar voornamelijk van de toenemende stroomvertraging in het »neuroparalytische« vat.

Met deze doorsnijdingsproeven zijn de veranderingen in lumenwijdte, op experimenteele wijze verkregen, op verre na niet uitgeput. VULPIAN geeft een uitgebreid résumé van mechanische en chemische, thermische en elektrische prikkelingen, die door lokale applicatie op de wanden van arteriën en venen deze nu eens tot contractie, dan weer tot dilatatie brengen. Hij is van meening, dat deze inwerking middellijk door de vasomotoren plaats vindt, evenals de rhytmische contracties en dilataties, onafhankelijk van pols of respiratie, die door hem en vele anderen werden waargenomen aan sommige bloedvaten van konijnen (a. auric. media) en kikvorschen.

Bij latere physiologen is twijfel gerezen omtrent den neurogenen aard dezer vaatveranderingen, vooral sinds de myogene aard der hartcontractie verdedigd is geworden. Men zag eenigen tijd na doorsnijding der vasomotoren deze rhytmische veranderingen van lumen weer terugkeeren en zelfs bij uitgesneden organen (b.v. nier), die met

bloed doorstroomd werden, zag men de vaten reageeren op verschillende chemische prikkels. Ook ging, zooals boven reeds vermeld is, de aanvankelijke dilatatie na eenigen tijd weer terug. Deze redenen vooral leiden er toe, deze veranderingen in den vaattonus toe te schrijven aan eene automatie van het spierweefsel. Daarmee werd de beteekenis, door de voorstanders der neurogene theorie aan de hier en daar in den vaatwand gevonden zenuwkernen gegeven, verwaarloosd, althans verkleind.

De vraag naar de belangrijkheid dezer perifere ganglia schijnt in deze zaak dus wel de cardo te zijn en het moet m. i. gewenscht zijn, dat de strijd over de automatie van de vaatspieren verplaatst wordt naar histologisch en neuropathologisch terrein.

2. Oedemen en bloedextravasaten.

Mocht de voorgaande groep beknopt worden besproken, omdat de inhoud reeds gemeengoed van physiologen en medici is geworden, de bespreking der 2e en 3e groep kan ook kort zijn, om de geheel andere reden, dat er nog zoo weinig met zekerheid van bekend is.

Reeds Schiff en Goltz zagen na ischiadicusdoorsnijding oedeem in den poot optreden; Brücke

zag het bij den kikker, als hij dezen liet hongerlijden. OSTROUMOFF kreeg oedeem van de tong na elektrische prikkeling van den N. lingualis; SCHIFF, GENZMER, ZANDER, KNOLL vonden na vagusdoorsnijding bij honden, duiven, enz. in de long naast hyperaemie oedeem.

Aan den anderen kant werd in LUDWIG's laboratorium door PASCHUTIN en later door EMMINGHAUS geconstateerd, dat de doorsnijding der vasomotoren van arm, resp. poot, zonder eenigen invloed was op de quantiteit en de qualiteit van de uitstroomende lymphe. Hunne gegevens strekken zich niet verder uit dan den dag der operatie, hunne conclusie daarentegen laten zij gelden ook voor de volgende dagen. Ook SAMUEL vond geen oedeem na doorsnijding van den plexus axillaris van de duif.

Onder COHNHEIM's leiding schijnt het nadere licht hier omtrent gebracht te zijn. Door JANKOWSKI. Deze maakte honden eenige dagen vóór de doorsnijding van één ischiadicus in sterke mate hydraemisch door vervanging van bloed door physiologische zoutsolutie en verkreeg aan den gezonden poot geen oedeem, aan den zieken wel. Tapte hij den lymphestroom met eene canule af, dan vloeide deze veel sterker af uit den poot met den doorgesneden ischiadicus.

Daarnaast deed hij proeven met kunstmatige

ontsteking en stuwing aan beide pooten en vond dan aan de kant, waar de ischiadicus was doorgesneden, sterker oedeem en lympheuitvloeiing. De bijkomstige invloed van de stuwing op het oedeem was reeds vroeger staande gehouden door RANVIER, die de vena cava inferior bij een hond onderbond en daarna één ischiadicus doorsneed. Alleen aan denzelfden kant werd de poot oedemateus, 't geen deze gedurende drie à vier dagen bleef. Anderen vonden echter, dat na ligatuur van de vena cava beide pooten oedeem vertoonden. Dat dit bij eene kunstmatige ontsteking ook het geval is, behoeft geen betoog. De conclusie uit deze, vrij ruwe, experimenten is dus niet »einwandfrei«.

In hoeverre deze oedemen afgehangen hebben van bloedvaat-zenuwen, dan wel van lymphevaatzenuwen, daarover laat JANKOWSKI zich niet uit. Misschien terecht. De laatste hebben nog een onmiskenbaar hypothetisch karakter, *n'en déplaise* KÜHNE, CAMUS en GLEY, die ze meenden te vinden aan cornea en ductus thoracicus. JANKOWSKI heeft zijne oedemen eenige dagen kunnen waarnemen. Ze waren reeds den dag na de operatie te bespeuren.

Het is bevreemdend en wellicht aan mijn gebrek aan literairen speurzin te wijten, dat ik van de latere experimentatoren slechts MORPURGO kan

vermelden, die een oedeem zag optreden na ischiadicusdoorsnijding en zag voortbestaan van den 2en tot den 15en dag na de operatie (1892).

Het schijnt gewaagd bij de weinige resultaten omtrent dit voor de pathologie m.i. zeer belangrijke vraagstuk een positief standpunt in te nemen, nog gewaagder evenwel om het bestaan van neuropathische oedemen tout court te ontkennen.

Behalve van oedemen maken verschillende onderzoekers, SCHULTZ, LAPINSKY, e.a. melding van kleine bloedextravasaten, eenigen tijd na vasomotorendoorsnijding gevonden. SCHULTZ in de buurt van den ischiadicus van den kikvorsch, LAPINSKY bij dien van het konijn. MATHIEU en GLEY spreken zelfs van »*une vraie purpura neuropathique expérimentale*«. Misschien mogen hierbij gerekend worden de bloedingen in de maagmucosa, door SCHIFF en EBSTEIN na laesies van hersenstam en cervicaalmerg veroorzaakt. Andere hier genoemde onderzoekers maken er geen melding van. De conclusie voor de oedemen kan voor de bloedextravasaten worden overgenomen, experimenteel-pathologisch ontbreken voldoende ervaringen.

3. *Degeneratie van de vaatzenuwen.*

We hebben gezien, dat de oudere physiologen reeds het bestaan van minstens twee soorten

vaatzenuwen hadden geconcludeerd. Voor de anatomen der negentiger jaren was het weggelegd deze met behulp van de zilvermethode en de methyleenblauwinjecties onder het mikroskoop duidelijk waar te nemen. RAMON Y GAJAL en RETZIUS, maar vooral DOGIEL wisten tal van détails mee te deelen.

DOGIEL heeft merghoudende en merglooze vezels gevonden. Een deel der laatsten geeft vele dunne takjes af met variceuse verdikkingen, samen een dichte plexus vormend om den vaatwand. De overige merglooze vezels loopen langs deze plexus en eindigen in kluwentjes, waarvan de afzonderlijke draadjes kleine plaatjes bezitten. DOGIEL kende aan deze kluwentjes — gelijkend op die, welke reeds vroeger in het hart gevonden waren — de waarde van sensibele eindorganen toe en het is niet onmogelijk dat de sensibele uiteinden, welke THOMA vermeldt gezien te hebben in de wanden der groote vaten, hiermee geidentificeerd moeten worden.

Zocht DOGIEL het centrale einde dier »sensibele« vezels op, dan zag hij vele op eenigen afstand een mergmantel krijgen met de bekende Ranviersche insnoeringen. Hiermee stemt geheel overeen de meening van GASKELL, later verdedigd door EDGEWORTH, dat de sensibele sympathicus-

vezels van het mesenterium (van een kat) merghoudend zijn.

Dogiel deelde verder mee, dat naar verhouding de arteriën veel dichtere zenuwplexus bezitten dan de venen; of de vezelschat naar de periferie toeneemt, daarover liet hij zich niet uit. We moeten in dezen volstaan met de oudere onderzoekingen van Lewaschew, die tot deze conclusie kwam.

Naast dezen zijn het vooral de Engelschen Gaskell, Langley, Anderson e. a. geweest, die de anatomie en physiologie van den sympathicus nader hebben onderzocht.

Langley injicieerde honden en katten een zekere hoeveelheid nicotine, totdat het niet meer mogelijk was eenig effect te krijgen bij elektrische prikkeling van de voorste wortels der spiraalzenuwen, noch in de willekeurige spieren, noch in die, welke door sympathische vezels geïnnerveerd worden. Toch gelukte het deze laatsten in hun perifeer verloop door eene elektrode tot werkzaamheid te brengen. Zoekende naar de plaats, waar den elektrischen stroom den doortocht belet werd, ging hij met de elektrode centraalwaarts langs de sympathische vezels en vond de hindernis in de ganglia.

Hiermee was bewezen, dat de nicotine òf de

cellichamen verlamde òf de eindvertakkingen van de vezels die in de ganglia uitliepen. Nadere onderzoekingen leerden hem, dat het de cellichamen zelve waren en daarmee bleek hem, dat sympathische zenuwkernen door nicotineinjecties alle verlamd worden.

De verbinding tusschen ruggemerg en grensstrengganglien in het intervertebraalkanaal doorgesneden hebbende, vond hij na eenigen tijd, dat perifeer van de ganglien geen enkele vezel was gedegenereerd. Zoo kwam hij tot de conclusie, dat elke perifere efferente sympathicusvezel in het bezit is van een cellichaam, dat, wat betreft de vasomotoren der extremiteiten, ligt in de zoogenaamde »chain of lateral ganglia« in borst- en buikholte. Aldus liet hij zich uit: »An allied question is whether the cells of the several sympathetic ganglia, or the cells in any one ganglion are connected with one another. Here too I think the answer is negative. The nerve cells must I think be regarded as being connected on one side with the efferent fibres from the central nervous system and on the other with the peripheral tissues, and as having no other connection.« En iets verder. »The post-ganglionic fibres, when they run to an artery form a plexus upon it. This would naturally cause

a spreading out of the fibres proceeding from any group of ganglion cells. And we may conclude that the function of the post-ganglionic nerve plexuses is to distribute the nerve fibres, so that the nerve impulses reaching the ganglion by a few pre-ganglionic fibres and affecting a few nerve cells may influence a wide area.«

Komen naar LANGLEY in het periteer verloop geen motorische sympathische cellichamen voor, DOGIËL heeft daarentegen wel gangliën gevonden. »Nicht selten findet man einzelne sympathische Zellen in de feinen Nervenstämmchen, die sich in der aüsseren Hülle kleiner Arteriën befinden«. Ook vond hij ze in de perivasculaire plexus der aorta en der coronairarteriën, meest multipolair, soms uni- en bipolair. Moge KOHNSTAMM deze »Zellen« als sensibele beschouwen, DOGIËL zelf spreekt daar niet van.

Het beweren van eenige oudere anatomen, dat ze in den vaatwand cellichamen hebben gezien, is door de positieve vondsten van DOGIËL zeer waarschijnlijk geworden. Te meer verwondert het daarom, dat LAPINSKY, die het vraagstuk der vaatzenuwen van den experimenteel-pathologischen kant aanvatte van gangliëncellen niet de minste melding maakt.

Het was te verwachten, dat na doorsnijding de

vaatzenuwen zouden degenereeren; van welken aard die degeneratie zou zijn, òf en in hoever ze zou verschillen met die van motorische zenuwen van dwarsgestreepte spieren, daar viel niet veel over te zeggen. Vermoedelijk zou er verschil zijn, immers volgde bij de laatsten verlamming, bij de vasomotoren juist verhoogde prikkelingstoestand, die dagen, ja weken aanhield.

Het is LAPINSKY bij het konijn gelukt aan de vaten, geinnerveerd door den n. cruralis en vooral door den ischiadicus, de degeneratie der vasomotoren met behulp der methyleenblauwmethode waar te nemen. Hij vond evenals DOGIËL aan den gezonden poot in de tunica adventitia merghoudende en merglooze vezels, meende in de laatste nog twee soorten te herkennen; de myeline vezels verliezen in hun verloop hun merg, behouden echter hunne Schwann'sche schee. In de tunica media zag hij enkel merglooze vezels. Hoe meer hij doordrong naar het vaatlumen, te onduidelijker werd de zenuwplexus, volgens hem de voortzetting der adventitiavezels.

Op verschillende tijden na de doorsnijding onderzocht hij de zenuwdegeneratie en vond zoo verschillende stadia. Ofschoon hij deze in eene nadere studie belooft uiteen te zetten, zooveel blijkt nu wel reeds, dat ze in menig opzicht over

eenkomt met de degeneratie der zenuwen van willekeurige spieren. Ook hier het in brokken uiteenvallen van het myelin, het toenemen van het aantal kernen, ook hier de vacuolisatie, samenklomping van het myelin, de onregelmatige contouren, de spoelvormige opzwellingen en de insnoeringen.

Daarnaast ook verschillen. Zoo zou bij myelinevezels het merg reeds uiteenvallen, dagen vóórdat de ascylinder dit doet. Zoo is gedurende de eerste weken geen verandering te zien aan de merglooze vezels, ja zelfs is bij dezen nog na maanden eene fijne draad te zien, die klaarblijkelijk — aldus LAPINSKY — de ascylinder moet zijn.

Maar ten slotte vindt hij geen enkele vezel over in het verloop van het vat. In de vierde week is er geen spoor meer van myelinevezels of einden daarvan te zien, na twee à drie maanden ziet LAPINSKY ook geen merglooze zenuw meer.

Merkwaardig is verder, dat L. geen regeneratie zag optreden. Al stelde hij de sectie tot elf maanden uit, het mocht hem niet gelukken een nieuwen vezel aan den beroofden vaatwand aan te toonen, ook dan wanneer hij het perineurium der beide ischiadicusstompen dadelijk weer aaneengehecht had.

Het is hier niet de plaats nader de vraag te

overwegen, of het vermeerderen der kernen niet als een abortieve regeneratie mag beschouwd worden en of deze bij jongere dieren niet duidelijker aan het licht zou gekomen zijn. Wanneer de degeneratie meer van dag tot dag op den voet gevolgd wordt, komen deze quaesties vanzelf weer op den voorgrond.

Omtrent de lokalisatie der vasomotoren uit verschillende zenuwstammen — het zal van belang blijken voor de volgende groep — merkt LAPINSKY op, dat ze òf uit den n. cruralis (die voor den binnenkant der poot) òf uit den n. ischiadicus komen dat er langs de groote vaatstammen geen vezelbundel afdaalt, dat evenmin de n. obturatorius vaatzenuwen bevat.

Voldoende is het nu duidelijk, dat de strijd om de automatie van de vaatspierrok onmiddellijk beslecht is, wanneer blijkt, dat er na eenigen tijd geen zenuwen zijn, die hun invloed zouden kunnen doen gelden Het is merkwaardig in dit verband bij R. A. FLEMING te lezen, dat bij experimenten ad hoc in de centrale stomp van den ischiadicus eenigen tijd na de doorsnijding de »*fine fibres*«, die, zooals hij terecht opmerkt, door GASKELL en LANGLEY voor sympathische gehouden worden, grootendeels verdwenen zijn en vervangen door eene vermeerdering van »*connective tissue fibres*«.

Hij nam hierbij een frappant verschil waar met de doorsneden van den gezonden ischiadicus.

Ik heb mijn best gedaan aan den centralen stomp van een n. mandibularis, 23 dagen vóór de sectie doorgesneden, na te gaan wat overblijft van die fijne sympathicusvezels. Het is mij niet gelukt eenig verschil tusschen den zieken en den gezonden mandibularis waar te nemen. De fijne vezels waren in beide in ruime mate voorhanden (osmiumzuurmethode).

Uit al deze schijnbaar tegenstrijdige waarnemingen blijkt, dat omtrent het bestaan, de uitbreiding en de werking van zenuwcelkernen in den vaatplexus nog geen zekerheid verkregen is. Nog steeds doet zich het volgende alternatief voor: òf de perifere cellichamen hebben weinig of geen invloed op den vaatwand en verdwijnen met de doorsneden zenuwen en dan is de automatie van de vaatspier een onbetwistbaar feit geworden, òf die cellichamen onderhouden de werking van de zenuwplexus, aanvankelijk onder een verhoogden prikkelingstoestand, die gaandeweg weer normaal wordt.

De laatste veronderstelling verdedigend, neemt Vulpian aan, dat in gezonden toestand de constrictoren een prikkelenden, de dilatatoren een inhibitieven invloed op deze kernen uitoefenen. Bij

doorsnijding dezer zenuwen zou dan de inhibitieve werking de sterkste zijn en gedurende eenige weken ook blijven.

In beide gevallen echter blijft de groote moeilijkheid over, hoe het te verklaren is, dat gedurende langen tijd in eene gelaedeerde zenuw een dergelijken prikkelingstoestand wordt onderhouden. Door den degeneratieprikkel! Ja, »eben wo Begriffe fehlen, da stellt ein Wort zur rechten Zeit sich ein.« De physiologie der zenuwgeleiding is nog niet zoover gevorderd, ook sinds Boruttau de merglooze vezels in haar gebied getrokken heeft, om hierin ook maar iets met stelligheid te kunnen staande houden.

4. *Veranderingen van media en intima.*

De veronderstelling dat bij het mal perforant du pied èn de nekrose èn de endarteriitis aan neuritis te wijten zijn, bracht in 1877 De Giovanni er toe experimenteel den invloed van vasomotoren op den vaatwand na te gaan. Hij sneed bij honden de grensstreng door en vond bij overlevende dieren na eenigen tijd in de aorta thoracalis hier en daar speldeknopgroote geele vlekjes, bestaande uit eene holte, gevuld met een korreligen

detritus, waarin enkele jonge cellen en wat vet.

Zes jaren later deed LEWASCHEW zijne proeven aan den ischiadicus van den hond. Hij meende eene perifere neuritis na te kunnen bootsen met draadjes, gedrenkt in verdunde zuren en zouten, te halen door deze zenuw. Zijn streven was de sensibiliteit van den poot te bewaren, wat hij een waarborg achtte voor het voortbestaan ook van de vasomotoren. Na eenigen tijd vond hij in de vaten van den poot — takjes van de a. cruralis — vooral in de kleinere, haardgewijze veranderingen en wel aneurysmatische verwijdingen en vaatwandverdikkingen. Mikroskopisch zag hij nieuwvorming van vasa vasorum, in de adventitia en media indringend, omgeven door enkele leukocyten. Deze vasa waren sterk verwijd. De media vertoonde atrophieën, was soms plaatselijk geheel verdwenen. De intima was verdikt en vooral daar waar de media te niet ging. Over hyperplasieën van de muscularis spreekt hij niet. De graad dezer veranderingen was afhankelijk van de concentratie der zuren en van den duur van het proces.

MATHIEU en GLEY controleerden deze proeven, omwonden echter den ischiadicus met een watje, in carbol gedrenkt. Na drie maanden vonden ze de arteriitis, maar ook veranderingen in den symmetrischen vaatwand.

Morpurgo vond van den 2en dag na resectie van den ischiadicus karyokinetische figuren in den wand van kleine venen, capillairen en arteriolae, die tot vernauwing van het lumen leidden. Hij meende, dat het aantal mitosen na een paar weken afnam.

Prof. Winkler reseceerde het ganglion supremum colli en trok daarop den n. auricul. major uit. Na 3—5 dagen waren op de grens van media en intima van de a. auric. media talrijke mitosen, t geen ook hij als 't begin der woekering opvatte. Onder zijne leiding deed Bervoets in 1894 proeven aan den n. ischiadicus van het konijn, die beter dan de n. auricularis een volkomen »neuroparalytisch« vaatgebied waarborgde (Lapinsky's waarneming, blz. 18, is hiermee volkomen in overeenstemming).

Ik heb het voorrecht gehad, de duidelijke, ietwat bestoven, maar overigens kraakzindelijke praeparaten van Dr. Bervoets te kunnen bestudeeren. Niets is interessanter, dan de belangrijke resultaten van een dergelijk onderzoek aan de hand van den begeleidenden tekst na te kunnen gaan.

In de a. tibialis postica vond B. reeds twee dagen na de uittrekking een tweeledig proces; in de naar de adventitia gelegen spiercellen der

media beginnen enkele kernen onregelmatige vormen te krijgen, gaan ze zich vlijen tegen den rand der cel. De mediacellen vlak bij de membrana elastica interna daarentegen vertoonen hier en daar eene kerndeeling. Na eenige dagen is het proces veel duidelijker. De media is merkbaar verdikt, de centrale lagen bevatten meer karyokinetische figuren, de perifere meer degeneratieproducten van kernen. Hoe meer proximaal de arterie onderzocht werd, te meer degeneratie in de perifere medialagen.

Daarnaast vindt men hier en daar in-het-lumen-uitpuilende endotheelverdikkingen De woekeringen zijn onregelmatig over het lumen verdeeld; waar de zenuwtak ligt, zouden ze het sterkst zijn. De plaats der endotheelwoekering correspondeert met die der spiercellennieuwvorming.

Dit tweeledig proces, opbouwend en afbrekend, voltrekt zich van lieverleede, zoodat men na eenige weken in de perifere lagen eene sterke atrophie vindt, in de centrale lagen eene sterke spierwoekering, die zich hier en daar een weg door de membr. elast. int. heeft gebaand. Op deze plaatsen heeft ze met de elastica een eigenaardig weefsel gevormd, dat kenmerken van elastisch en van spierweefsel draagt en dat BERVOETS elastico musculair weefsel noemt.

Juist waar de media plaatselijk gehypertrophieerd is, bevindt zich ook een sterk gewoekerde intima. Op enkele plaatsen is daardoor het lumen voor een groot deel opgevuld. Andere plaatsen vertoonen geen woekeringen, noch van media, noch van intima, zoodat men van aneurysmatische verwijdingen kan spreken.

In hetzelfde jaar sneed ELIAS de vago-sympathicus door bij duiven, katten, honden en konijnen. Telkens vond hij analoge woekeringen van het endocard, atrophieën en hyperplasieën in het myocard. De karyokinetische figuren waren vaak onregelmatig.

In 1896 vond FRÄNKEL bij konijntjes en honden na ischiadicusdoorsnijding in de a. tibialis antica hyperplasie van de spierlaag en endotheelverdikking, welke het lumen soms sterk vernauwden. Ook in de venen zag hij media en intima gehyperplasieerd. Over atrophieën spreekt hij niet.

CZYHLARZ en HELBING sneden ook den konijnen-ischiadicus door en vonden na eenige maanden naast ulcera op uitstekende deelen van den poot in de a. tibial. post. hypertrophie van de muscularis met intimaverdikking. Daarbij eene vermeerdering van elastisch weefsel. Voorkwamen ze de ulcera door omwikkeling, dan konden ze geen vaatveranderingen ontdekken.

Lapinsky exstirpeerde bij konijnen de ganglia sympath. sup. en inf. en reseceerde daarna den n. sympathicus; na eenige maanden vond hij in carotistakjes in het trigonum inframaxillare zeer sterke endotheelwoekeringen, waardoor het lumen vernauwd was »oder sogar obliterirt«.

Jores sneed bij een achttal konijntjes den halssympathicus door.

De a. auricularis was vier à vijf maanden lang verwijd. Werd daarna het proefdier gedood, dan vond hij geen spoor van intimawoekering. Mat hij de diameter van vat en media, dan kreeg hij cijfers, verschillend van die aan de normale kant. De doorsnee van het vat was steeds toegenomen, de media meestal verdund.

Lapinsky hernieuwde in 1905 zijn onderzoek en trof in de a. dorsalis pedis en andere arteriën van konijnen geregeld media- en intimawoekering aan, ook wanneer hij ulcera vermeed. Daarbij in de grootere stammen een uitgroei van verwijde vasa vasorum. Ook beschrijft hij atrophieën in de spierwand op bijna letterlijk dezelfde wijze als Bervoets.

De resultaten dezer onderzoekers zijn dus deels verschillend, deels overeenkomstig. Maar ze hebben ook verschillende zenuwen doorsneden, verschillende vaten onderzocht, op verschillende wijze de zenuw gelaedeerd. Overeenkomstig is, dat ze vaat-

zenuwen laedeeren en dat er zich langzaam vaatveranderingen ontwikkelden. Verschillend, dat er nu eens media-atrophie, dan weer hyperplasie van media en intima, dan weer beiderlei voor kwam.

Hoe heeft men dit alles verklaard? Zooveel hoofden, zooveel zinnen. LEWASCHEW stelde zich voor, dat allereerst de vasa vasorum verwijd werden en gingen woekeren in de media, deze deden vervangen door bindweefsel, dat ook in de intima zou doordringen en deze verdikken.

ELIAS weifelt of hij atrophie èn hyperplasie beide aan zenuwprikkeling zal toeschrijven òf alleen de atrophie »van spiercellen, die door hunne degeneratie een formatieven prikkel op de naburige cellen zouden uitoefenen« en deze doen hyperplasieeren. Toch gaf hij ten slotte aan de eerste opvatting de voorkeur.

Prof. WINKLER heeft den nadruk gelegd op de tweeledigheid van het proces; hier atrophie, daar hypertrophie; hij verklaart deze als het gevolg van zwakke, maar langdurige prikkeling van de langzaam degenereerende perifere einden der doorsneden vasomotoren, van de constrictoren zoowel als van de dilatatoren.

GASKELL had voor de hartspier aangetoond, dat de herhaaldelijke prikkeling van den n. accelerans cordis de spiercellen merkbaar vermoeit, dat daar-

door de contracties al zwakker en zwakker, al minder en minder uitgebreid worden. Prikkelde hij daarentegen den vagus, dan werd de hartslag krachtiger. Hij bouwde hierop zijne hypothese van de anabolische en katabolische zenuwen. Deze luidde: elke spiercel is in contact met twee zenuwen, prikkelt men de eene, dan heeft er in de spiercel eene contractie plaats, eene vermeerdering van arbeidsvermogen van beweging en dus eene vermindering van dat van plaats. Dit geschiedt door eene chemische intracellulaire verandering, die eene destructie der cel meebrengt. Prikkelt men de andere zenuw, dan wordt het arbeidsvermogen van plaats hersteld, eveneens door eene chemische verandering, ditmaal eene constructieve.

Gaskell noemde deze processen »*metabolisms*«, anabolism het constructieve en katabolism het destructieve, zooals Hering ze reeds vroeger meer in 't algemeen assimilatie- en dissimilatieprocessen had geheeten.

Prof. Winkler past deze leer toe op de doorsnijding der vaatzenuwen. Wordt een constrictor geprikkeld, langdurig en zwak, dan heeft dit een katabolen invloed op de contactcel, niet sterk genoeg tot contractie der spier, maar voldoende tot eene langzame destructie, die tot atrophie

leidt; wordt daarentegen een dilatator langzaam, zwak geprikkeld, dan groeit de cel en vermenigvuldigt zich daarna. En wat voor de spiercel geldt, geldt ook voor de endotheelcellen. Snijdt men nu eene zenuw door, dan worden plotseling allerlei prikkels losgelaten op den vaatwand, anabole, katabole, zonder orde of rhytmus. 't Gevolg is op den duur eene onregelmatige, soms grillige combinatie van atrophieën en hypertrophieën, celvernietiging en celwoekering.

Prof. WINKLER heeft hiermee de hypothese van GASKELL in drie richtingen uitgebreid: 1° paste hij haar toe op de vaatspieren, 2° kende hij dezelfde zenuwen twee werkingen toe, niet alleen zou op een korten, krachtigen prikkel contractie, d.i. eene herstelbare, partieele celdestructie volgen, maar bovendien op eene langdurige, zwakke prikkeling eene onherstelbare, totale destructie. Aan den anderen kant, een korte, anabole prikkel zou de partieel gedestrueerde spier weer vaardig maken, maar eene langdurige zou celvermindering brengen, 3° paste hij de hypothese toe op de endotheelcellen.

Zie ik goed, dan erkent hij met dit laatste het bestaan van afzonderlijke trophische vezels voor de endotheliën. De tweede uitbreiding van de hypothese is een bijzonder geval van een algemeen voorkomend verschijnsel, door VIRCHOW

vooral in zijne »*Cellulairpathologie*« op den voorgrond gebracht, namelijk de veelvuldige overgang van eene herstelbare destructie in eene onherstelbare, van eene nutritieve hypertrophie in eene formatieve hyperplasie naar aanleiding van éénzelfde soort van prikkel. Ook VIRCHOW acht het mogelijk, dat deze prikkelsoort een zenuwprikkel zou zijn.

BERVOETS heeft deze hypothese van Prof. WINKLER niet in zijn proefschrift vermeld; wel kant hij zich sterk tegen de leer van THOMA en verwerpt beslist de voorstelling, dat door de directe werking van veranderde bloedsdruk en stroomvertraging de endotheelcellen zouden gaan woekeren.

Nu heeft THOMA dit niet precies zoo gezegd. Deze heeft namelijk uitgebreide onderzoekingen gedaan over endotheelverdikkingen in dié vaten, welke vóór de geboorte meer bloed doorlaten dan er na, de zoogenaamde navelbloedbaan, en voor andere gevallen als nephritis chronica en arteriosklerose, waarin het stroombed eveneens door veranderde omstandigheden te wijd geworden is. Zijne bevindingen leiden hem tot het aannemen eener Compensatorische endarteriitis, eene uitdrukking, die hij met de volgende woorden toelichtte: »Die Bezeichnung Compensatorische endarteriitis dient für mich nur als kurzer Ausdruck eines empirisch festgestellten Gesetzes. Dieses

lautet: Jede Verlangsamung des Blutstromes in Arterien und Venen des Menschen, welche nicht durch eine entsprechende Zusammenziehung der mittleren Gefässhaut vollständig wieder auf gehoben wird, führt zu einer Bindegewebsneubildung in der Intima, welche das Lumen des Gefässes verengt und damit die normale Stromgeschwindigkeit mehr oder weniger vollständig wieder herstellt.«

Bervoets heeft zich veel moeite gegeven om aan te toonen, dat Thoma's conclusie niet geldig was voor de endotheelwoekering in den »neuroparalytischen« vaatwand. Hij meende, dat het te-wijd-worden van het stroombed met eene verlaging van den bloedsdruk gepaard moest gaan, wilde er intimawoekering volgen. Immers dit had Pekelharing bewezen met zijne bekende proeven aan de beide carotiden. In het neuroparalytische vat is de bloedsdruk echter verhoogd. Bovendien vond Bervoets juist in sterk verwijde deelen van zijne vaatwanden geen intimawoekering; deze ging juist steeds plaatselijk samen met media woekering.

Het wil mij voorkomen, dat B. deze verschillen onnoodig geäccentueerd heeft. In de eerste plaats is het woord »compensatorisch« van teleologischen aard en kan dus niet in strijd zijn met eene aetiologische verklaring. Daarenboven geeft Thoma wèl aan, als oorzaak van zijne endotheelwoekerin-

gen, eene regulatie van de lumenwijdte — immers de intimawoekering compenseert de concentrische te wijd-wording van het vat — eene regulatie met behulp van eene soort van Pacini'sche lichamen (zie hierover DOGIËL bldz. 12), die hij hier en daar in den vaatwand vond. Deze sensibele eindorganen zouden de stroomvertraging ondervinden als eene verandering der zacht-vibratorische — niet pulsatorische — bewegingen van den bloedgolf. Ze zouden hunne indrukken volgens THOMA overplanten langs reflectorischen weg op de vaatzenuwen der vasa vasorum.

Deze zouden zich verwijden, verder in de media opdringen, de cellen der media vernietigen en met bindweefselcellen vervangen, welk proces zich zou voortzetten op de intima en deze doen woekeren. Langs neurotischen weg dus.

In de 2de plaats spreekt THOMA niet over bloedsdrukverlaging — b.v. in de nephritische-nier-arteriën is die juist sterk verhoogd en daarmee is bewezen, dat de stelling van PEKELHARING, misschien juist voor de carotiden, niet gegeneraliseerd mag worden. En in de 3de plaats, het is te verwachten, dat in een gezond lichaam een compensatieverschijnsel zich in regelmatiger vorm zal voordoen, dan wanneer dat verschijnsel het uitsluitend gevolg van eene ruwe laesie is.

Ik meen, dat de verklaringen van prof. THOMA en prof. WINKLER onder éénzelfde gezichtspunt, nl. de vasotrophische invloed van de vasomotoren moeten gezien worden, zoolang de verschillen blijken niet dieper te gaan, dan is aangetoond.

CZYHLARZ en HELBING vonden slechts dan vaatveranderingen, als er ulcera bijkwamen en hielden deze voor primaire oorzaak. Maar MORPURGO, ELIAS, LEWASCHEW, BERVOETS, LAPINSKY vonden ook zonder de ulcera de veranderingen.

JORES vond geen spoor van intimawoekering, ook geen media-hyperplasie. De media-atropie, die uit zijne maten schijnt te blijken, zag hij over het hoofd (zie pag. 35). Zijne negatieve resultaten voerden hem tot de conclusie: FRÄNKEL's endarteriitis ging steeds met ulcera gepaard, was dus eene infiltratio per continuitatem, LAPINSKY's carotistakjes zijn bij de operatie doorgesneden, oblitereerden derhalve. LEWASCHEW's endarteriitis was eene induratie van de operatiewond uit langs het perivasculaire bindweefsel. BERVOETS' dissertatie heeft hij niet gelezen, omdat ze in 't Hollandsch was geschreven, dus had zij zijne opvattingen niet gewijzigd. De bewijzen voor het bestaan van den vasotrophischen invloed van de vaatzenuwen zijn voor hem totaal onvoldoende.

Critici als CZYHLARZ en HELBING en JORES zijn

van eene soort, die moeilijk te voldoen is. Het is hun toch niet gelukt de détails van Bervoets en Lapinsky, daargelaten nog van de anderen, weg te redeneeren. De induratieve haardjes — die trouwens niet gevonden worden — zouden al uittengewoon kromme sprongen moeten maken om binnen in den vaatwand op zoo karakteristieke wijze terecht te komen. Het is mijns inziens onweerlegbaar bewezen, dat er een vasotrophische invloed van de vaatzenuwen uitgaat.

Van welken aard die invloed is, de meening van Lewaschew, Thoma, Winkler, Elias hebben we reeds gezien. Lapinsky acht dien invloed zeer gecompliceerd, zóó, dat hij er niet in geslaagd is, de verschijnselen onder één gezichtspunt te brengen.

De overeenkomstige verklaringen van Thoma en Lewaschew zijn al te partiëel, ze laten de vraag open, waarom in de vaten zonder vasa vasorum ook veranderingen optreden, ook zeggen ze niets van de hyperplasie van de media.

Anders is het met de hypothesen van Winkler en Elias. De eerste kan gemakkelijk aan de feiten getoetst worden. Doorsneden constrictoren voeren tot atrophie, doorsneden dilatatoren tot hypertrophie, zegt deze. Treffen we eene zenuw, die èn anabole èn katabole vezels bevat, dan krijgen we ook èn hyperplasiën èn atrophieën. Dan wijst

prof. WINKLER op de proeven in zijn laboratorium genomen; »uitrolling van den ischiadicus, die constrictoren en dilatatoren bevat, gaf atrophie en hyperplasie, uitrolling van den n. saphenus, die geen of weinig dilatatoren voert, gaf totale mediaatrophie met kolossale verwijding zonder spiercel- of endotheelcelwoekering. Vernietiging van alle constrictoren en de meeste dilatatoren van de oorslagaderen gaf sterke atrophie der media en hier en daar hyperplasiën. Vernietiging van de nn. vagosympathici geeft hyperplasieën en atrophieën.«

Ook de experimenten der andere onderzoekers zijn niet in strijd met deze hypothese; wat ze vonden, bevestigd deze. LEWASCHEW prikkelde den ischiadicus en vond atrophieën en hyperplasieën. FRÄNKEL, CZYHLARZ vonden hyperplasieën, ontkenden de atrophieën niet, die trouwens minder spoedig in het oog vallen. LAPINSKY vond eveneens atrophieën en hyperplasieën aan den ischiadicus. JORES sneed den n. sympathicus door, die volgens GASKELL en LANGLEY geen vasodilatatoren voor het oor bevat. Hij kreeg daarmee verwijding der oorarteriën, wat te verwachten was. Maar tevens bleef een langdurige, zwakke degeneratieprikkel. En wanneer men het door JORES gepubliceerde lijstje nagaat, dan ziet men, dat de spierlaag in de meeste gevallen sterk verdund is.

VERSUCHS Nr.	VERSUCHSDAUER.	GEFÄSS.	DURCHMESSER IN mM.		DICKE DES MUSCULARIS IN mM.	
			normale Seite	operirte Seite	normale Seite	operirte Seite
1	4 Monate	Carotis	0,98	1,05	0,14	0,12
		Ohrarterie	0,16	0,21	0,085	0,044
		Ohrart. 2e Stelle	0,18	0,23	0,067	0,039
2	4 Monate	Carotis	1,21	1,34	0,11	0,10
		Ohrarterie	0,18	0,22	0,050	0,053
3	6 Monate	Carotis	1,20	1,31	0,11	0,10
		Ohrarterie	0,18	0,22	—	—
4	7 Monate	Ohrarterie	0,15	0,17	0,067	0,078
5	9 Monate	Carotis	1,40	1,48	0,13	0,14
		Ohrarterie	0,18	0,14	0,054	0,033
6	$4^1/_2$ Monate	Ohrarterie	0,13	0,28	0,076	0,082
		Kleinere Ohrart.	0,053	0,082	0,012	0,015
7	2 Monate	Ohrarterie	0,12	0,16	0,069	0,082
8	$3^1/_2$ Monate	Carotis	0,76	1,00	0,12	0,09
		Ohrarterie	0,12	0,15	0,054	0,041

Nu moet de waarde dezer cijfers niet overschat worden; de vaatwanden zijn door de chemicaliën veranderd, geschrompeld; de lumenwijdte van dezelfde arterie is reeds in normalen toestand min of meer verschillend; door de vaatverwijding zijn de spierlagen verdund; bovendien is de buitengrens der adventitia moeilijk te bepalen. Wil men aan dergelijke cijfers wat hebben, dan moet men eigenlijk van elk vat vele doorsneden meten, daarvan de gemiddelden nemen en deze herleiden tot ééne bepaalde lumenwijdte.

Mag hier uit deze cijfers nog iets geconcludeerd worden, dan is het zeker niet met de hypothese van Prof. WINKLER in strijd. Is tot dusver van experimenteele zijde niets hiertegen in te brengen, toch blijven wel bedenkingen over. Men kan zeggen, »nu ja, die atrophieën en hyperplasieën van spier cellen neem ik aan als gevolg van zenuwdegeneratie, maar de intimaverdikking kan het gevolg zijn van de stroomvertraging, van de verandering van de zacht-vibratorische beweging van den bloedstroom, die direct de endotheelcellen zou prikkelen«. Was dit zoo, dan zou men verwachten, dat die intima-woekering het sterkst zou zijn, waar de stroom het traagst was, dus het lumen het wijdst. Het omgekeerde is waar, volgens BERVOETS, waar de media dikker geworden is, woekert ook de intima.

Pleit dit dus voor de hypothese, het aannemen van een trophischen invloed van endotheelzenuwen lijkt mij te ingrijpend om zonder nadere onderzoekingen daarvan overtuigd te zijn. Onwillekeurig vraagt men zich af, welke destructie dan de katabole endotheelzenuwen veroorzaken. Verder of het niet mogelijk is, dat de spiercellen van de media de intima in hunne woekering meesleepen. Tot hoever werkt hier de ontlading der anabole prikkels?

Wat verder te denken van de vondst van MATHIEU-GLEY in den symmetrischen vaatwand? Was ze toevallig òf was het eene reflectorische prikkeling van het centrale einde der geirriteerde zenuw uitgaande, eene soort »preganglionic axon-reflex«, om met LANGLEY te spreken. Deze symmetrische verschijnselen treden telkens weer op; zoo prikkelde GOLTZ de centrale stomp van den ischiadicus en zag temperatuursverhooging in den anderen poot. SAMUEL doorsneed bij eene duif de plexus axillaris en vond ook eene geringe temperatuursverhooging aan den gezonden vleugel. VULPIAN stak zijn rechterhand in koud, resp. heet water, tegelijk werd ook de linker kouder, resp. warmer.

De reflectorische aard is hier niet stringent te bewijzen, telkens zullen mogelijke nevengaande factoren als verandering van bloedsdruk, van stroom-

snelheid en dergelijke door prikkeling van de centra voor de ademhaling en den hartslag als objecties dienst kunnen doen. Toch sluit het veelvuldig en soms typisch voorkomen twijfel haast buiten.

Eene laatste vraag voert terug naar het einde van de vorige groep, de vraag, hoe lang deze zwakke, chronische prikkeling wordt onderhouden. LEWASCHEW, die niet zeker is of zijne vasomotoren door de zuurinwerking vernietigd zijn, vermeldt, dat het proces te verder voortschreed, naarmate hij zijne dieren langer liet leven. Maten geeft hij daarbij niet. Wel had hij sommige exemplaren tot twee jaren in leven.

BERVOETS zegt: »de dikte van den spierwand van dit vat (ramus plantaris profundus), als het controlevat der gezonde zijde = 100 wordt gesteld, bedraagt de volgende afmetingen:

na 4 dagen	133
na 9 dagen	143,7
na 20 dagen	143,6
na 29 dagen	121
na 41 dagen	196

Ook hieruit blijkt de betrekkelijke waarde van deze metingen. Toch schijnt de woekering al spoedig te vertragen. MORPURGO meent opgemerkt te hebben, dat reeds in de 2e week het aantal

mitosen geringer wordt. Wanneer we nu met LAPINSKY moeten aannemen, dat van vaatzenuwen een paar maanden na de doorsnijding geen spoor meer over is, dan is het ook zeer waarschijnlijk, dat de woekeringen ophouden; bij eene voortdurende irritatie met zouten en zuren (men denke hier ook aan pathologische gevallen) zou het proces hoe langer hoe verder voortschrijden.

5. *Ulcera.*

Als laatste groep van veranderingen heb ik de ulcera genoemd, die sinds lang de aandacht van physiologen en experimenteel-pathologen hebben bezig gehouden.

a. Reeds SCHROEDER VAN DER KOLK en later BROWN-SÉQUARD, VULPIAN, BERVOETS, CZYHLARZ en HELBING e. a. hebben ulcera waargenomen, die eenige weken na laesie van den ischiadicus aan de hiel en de teenen van hond, konijn of cavia ontstonden. Niet altijd. Bij LAPINSKY slechts in den winter, bij FRÄNKEL in ongunstige verhoudingen. BERVOETS wist ulceratie te voorkomen door omwikkeling van den poot. Ontstond decubitus, dan volgde meestal spoedig de dood van het dier.

Het is BALDI geweest, die de genese van deze ulcera special onderzocht. Hij sneed bij ééne

reeks dieren de voorste, bij de andere reeks de achterste wortels van den ischiadicus door. Steeds traden eczemen, erythemen, alopecieën, gangraen op en dat in een stadium, dat de sterkste hyperaemie voorbij was. De grootste dezer zweren en het tijdstip, waarop ze verschenen, waren direct afhankelijk van de mate, waarmee uitwendige mechanische beleedigingen voorkomen werden. Trachtte hij een ontstaan ulcus te genezen, dan duurde dit ongewoon lang. Opzettelijk gemaakte wonden genazen ook later dan aan de gezonde zijde.

Verschillende verklaringen der waargenomen feiten onderwierp hij aan kritiek. Reeds dadelijk verwerpt hij de hyperaemie als oorzaak, 't geen na SNELLEN's proeven en de erkenning van SCHIFF, den vader dier leer, wel juist mag genoemd worden. De invloed van de mechanische laesies door het veronachtzamen van de gevoellooze of bewegingloze poot aanvaardt hij, maar hij vindt deze niet voldoende. Immers, waarom treedt het ulcus eerst na eenige weken op en vertoont het zoo weinig neiging tot genezing? Hieruit concludeert hij eene verminderde weerbaarheid van het weefsel. Deze meent hij te moeten verklaren, niet door trophische zenuwen, maar door efferente huidzenuwen, van denzelfden aard als motorische en secretorische zenuwen, die de intieme protoplasma-

tische bewegingen in het epithelium beheerschen. [1])

Dit schijnt mij toe een spelen met woorden, de vraag der trophische zenuwen komt juist neer op het al of niet aannemen van centrifugale zenuwen, die door hunnen invloed op het celprotoplasma dit weerstandskrachtiger maken en zoo ook een functioneelen invloed hebben. Aldus kan men o. a. motorische en secretorische zenuwen ook trophische vezels noemen.

In het midden latende of de geringe stasis, althans verlangzaming van den bloedstroom, zooals VULPIAN aanneemt, van eenige belangrijke trophische waarde is, komt het mij voor, dat de verminderde weerbaarheid, die ook bewezen is door de waarnemingen van LAPINSKY en FRÄNKEL voldoende verklaard worden, gelijk BERVOETS en MORPURGO doen, nl. door de voortschrijdende verdikkingen van den vaatwand met de vernauwingen van het lumen. Tot dit bewezen wordt onjuist te zijn, meen ik, dat de hypothese van centrifugale epitheelzenuwen hier overbodig is.

b. Naar aanleiding van de klinische waarneming

---

[1]) Eene dergelijke voorstelling huldigt VON WALDHEIM, die aan die epitheelzenuwen den naam trophomotorische zenuwen geeft. GOWERS neemt geen aparte zenuwen aan, maar kent aan de sensibele huidzenuwen een efferenten, trophischen invloed toe.

van haemorrhagieën en ulcera in den maagwand, voorgekomen na hersenziekten, stelde SCHIFF een experimenteel onderzoek in. Achtereenvolgens pedunculi cerebri, thalami optici, pons, medulla oblongata en bovenste halsmerg halfzijdig laedeerende, nam hij tal van bloedextravasaten en ulceraties in de maagmucosa waar, die reeds na eenige dagen optraden. Ze werden voorafgegaan door eene vaatverwijding, die hij dan ook als primaire oorzaak aannam. De ingesta en het maagzuur zouden deze haemorrhagieën tot ulcera doen worden. Verder dan het hooge halsmerg kon SCHIFF de zenuwen niet vervolgen, die deze stoornissen zouden veroorzaken. Hij nam aan dat het de gezamenlijke vasomotoren zouden zijn.

EBSTEIN zette deze proeven voort en vond de haemorrhagieën en ulcera ook bij doorsnijding van het dorsale merg en het bovenste lendenmerg. Maar eveneens, wanneer hij de sensibele vezels van den ischiadicus en van het gehoororgaan elektrisch prikkelde. Daarom nam hij liever eene reflectorische verhooging van den bloedsdruk als oorzaak aan. VULPIAN vond deze haemorrhagieën, toen hij den trigeminus intracranieel doorgesneden had.

Prof. TALMA bond het duodenum af en verkreeg daardoor analoge maagwandverschijnselen.

Zijne meening was, dat de haemorrhagieën en een deel der ulcera het gevolg waren van eene circulatiestoornis door de rekking van den maagwand. De overige ulcera waren van anderen aard, ze ontstonden niet uit haemorrhagieën. Hij verklaarde ze als een gevolg van maagkrampen, die nekrose van de mucosa zouden veroorzaken. Tot staving dezer bewering haalde hij aan, hoe bij faradische prikkeling van het perifere einde van den aan den hals doorgesneden vagus de maag antwoordde met eene sterke tonische contractie en reeds na twee tot zes uur in de portio pylorica met een ulcus in de mucosa.

Van IJzeren onderzocht dit nader. Hij sneed den linker vagus onder het diaphragma door en vond na 7—289 dagen bijna constant een ulcus in de portio pylorica, voorafgegaan door eene kramp van den dikken pylorusspier met opvolgende anaemie van de mucosa. Kliefde hij de pylorusspier overlangs of voerde hij eene gastroenterostomie uit, dan bleven zoowel kramp als ulcera uit. Geen wonder, dat Van IJzeren deze ulcera uit de kramp verklaarde, die de perifere vaten zou dichtdrukken. Interressant is de wijze, waarop hij de kramp verklaart uit de doorsnijding van den n. vagus. Hij beschouwt deze als een secundair neuron, evenals de pyramidebanen; de

gangliëncellen in de maagwand zouden het primaire neuron zijn. Was het primaire neuron in een toestand van verhoogde prikkelbaarheid, dan zou gemakkelijk eene reflectorische maagkramp ontstaan.

Welnu, die verhoogde prikkelbaarheid vindt men eveneens bij de groote cellen in de voorhoorns van het ruggemerg wanneer de pyramidebanen gelaedeerd zijn.

Afgezien van deze vernuftige hypothese, afgezien ook van de vraag, tot welke hoogte het ontstaan dezer ulcera van Italiaansche zijde (Donati) terecht ontkend wordt, lijkt het mij toe, dat de verschijnselen in de maag, welks gecompliceerde bewegingen nog op verre na niet bekend zijn, te weinig en misschien ook op te ruwe wijze onderzocht zijn om eene conclusie van welken aard ook, te mogen bouwen over hun ontstaan.

Het is te hopen, dat de tijd in deze, ook klinischbrandende vraagstukken, die natuurlijk eene statige reeks van hypothesen naast de reeds genoemde hebben uitgelokt, zijn weldadigen invloed zal laten gelden.

c. In tegenstelling tot de vorige ulcera zijn de neuropathsche voedingsstoornissen van den trigeminus primus door tal van onderzoekers nagegaan.

MAGENDIE zag na doorsnijding van het ganglion Gasseri of de ramus ophthalmicus optreden eene troebeling der cornea, die zich in den regel tot eene hevige keratitis met perforatie en atrophie van het oog ontwikkelde. Werd de trigeminus centraal van het ganglion Gasseri doorsneden, dan traden de verschijnselen minder heftig op. Met vele anderen zag hij hierin een speciale trophische invloed van trigeminusvezels.

SNELLEN vond, dat deze ontstekingsverschijnselen wegbleven, wanneer hij het oog voldoende tegen invloeden van buiten beschermde en wederom optraden, zoodra de bescherming achterwege werd gelaten. Exstirpeerde hij, als contraproef, eene traanklier en sneed hij aan dezelfde zijde de n. facialis en de n. sympathicus door, dan bleef de cornea volkomen helder, terwijl de vaten op den bulbus geinjicieerd waren. Laedeerde hij bij dit dier opzettelijk de cornea aan de zieke kant, dan traden troebeling en ulcus op. Hij kwam tot de conclusie dat de ontsteking enkel door mechanische prikkels tot stand kwam en dat de trigeminusdoorsnijding geen wezenlijke verandering in het proces gebracht had, slechts het oogknipreflex had opgeheven.

Hoewel deze feiten door anderen, als BÜTTNER, SAMUEL, ROLLET bevestigd werden, vond de con-

clusie geen algemeene bevrediging. SCHIFF en BÜTTNER wisten enkele gevallen aan te halen, waarbij wel anaesthesie van de cornea, maar geen keratitis was opgetreden. Bij de sectie bleek dan, dat het binnenste deel van den trigeminus niet was doorgesneden. MEISSNER zag een geval, waarbij wel keratitis, maar geen anaesthesie optrad. Hier bleek bij sectie, dat juist het binnenste deel van de zenuw doorgesneden was. Daarbij meende BERNARD bespeurd te hebben, dat bij geringe contusie van de zenuw, de ontsteking iets later dan gewoonlijk begon. Zij meenden, dat wel is waar de mechanische laesie van de cornea den doorslag gaf, maar dat de zenuwdoorsnijding toch eene verminderde » *Widerstandsfähigkeit*« van het weefsel teweegbracht. Uit het verder onderzoek van BERNARD bleek, dat het de nn. ciliares waren, welke de cornea minder weerbaar maakten.

Maar ook deze meening zou niet onweersproken blijven. ROLLET stelde den eisch, dat beide oogen gelijk beschermd en gelijk geprikkeld moesten worden. Gaf de zieke zijde een ander resultaat dan de gezonde, eerst dan was het bewijs van den invloed van trophische zenuwen geleverd. SENFTLEBEN en COHNHEIM ontkenden, dat partieele doorsnijding keratitis zou kunnen veroorzaken of voorkómen naar gelang zoogenaamde

trophische vezels doorsneden waren of niet. Zij trachtten aan ROLLET's eisch te voldoen door beide corneae op dezelfde wijze mechanisch te laedeeren en ze daarna te beschermen. Ook nu trad geen keratitis op, soms wat troebeling, die snel genas. Beschermden ze de oogen niet, dan kon een blijvend trauma aan beide zijden ontsteking veroorzaken, die nu eens aan de gezonde, dan weer aan de zieke kant erger was. Was aan beide kanten ongeveer eene even sterke keratitis ontstaan, dan genazen deze onder beschutting even snel. Mikroskopisch vonden zij epitheeldefecten, waaromheen zich de troebeling als eene olievlek uitbreidde, totdat van alle zijden leukocyten aanrukten, 't sterkst van den naastbij liggenden cornearand. De troebeling stoorde zich niet aan eene eventueele sectorsgewijze zenuwstraling in de cornea. Sinds gebleken is, dat de zenuwen in de cornea eene plexus vormen, is de kracht van dit argument verloren gegaan.

RANVIER omsneed de cornea in de oppervlakkige lagen, waarin de zenuwen liggen en vond wel anaesthesie, doch geen keratitis. GRÜNHAGEN constateerde, dat na doorsnijding de spanning in den bulbus verlaagd, na prikkeling daarentegen verhoogd was en dat deze spanning invloed had op de voeding van de cornea. KÜHNE zag bij prikkeling

van de cornea-zenuwen de cornealichaampjes zich bewegen, waardoor de voedingstoestand zou kunnen gewijzigd worden. Bij dit alles komt nog de injectie van de conjunctiva, die door andere proeven van SNELLEN bleek een geneesmiddel te zijn van eene ontstoken cornea. FEUER wijst er op, dat de paralyse van den n. lacrymalis eene verdrooging der corneaoppervlakte meebrengt. EBERTH vond steeds mikrokokken in de ontstoken cornea, die er te gemakkelijker indrongen, omdat de cornea opgedroogd was.

DECKER en GAULE vonden onmiddellijk na de laesie kuiltjes in de cornea, door walletjes omgeven. ECKHARD achtte deze geen gevolgen van doorsnijding of prikkeling van den trigeminus, aangezien ze ook in de normale cornea voorkomen en hij bij elektrische prikkeling van de zenuw hun aantal slechts weinig zag vermeerderen, 't geen hij nog toeschreef aan de heftige bewegingen, door het dier tijdens het experiment gemaakt, te erger, naarmate de laesie ruwer was. Bovendien vond ECKHARD in die kuiltjes haartjes en stofjes. GAULE geeft dit laatste toe, meent echter dat alleen een trophische invloed het mogelijk maakt, dat de kuiltjes en walletjes overgaan in corneatroebeling en keratitis. GAULE bevestigt MAGENDIE's vondst, dat doorsnijding achter het ganglion Gasseri

minder vatbaarheid voor ontsteking geeft als er vóór of er door.

Turner ten slotte vond alleen dan corneastoornissen, wanneer tengevolge van doorsnijding vóór, door of achter het ganglion Gasseri sepsis ontstaan was. Hij meent dan ook de ulcera aan infectie te moeten toeschrijven.

Uit al deze feiten blijkt in de eerste plaats, hoe uiterst gecompliceerd dit vraagstuk is, hoe eenige factoren zeker, andere misschien hunnen invloed doen kennen in dezen of genen zin. Maar uit de herhaalde pertinente tegenspraak blijkt tevens, dat er een onberekenbare factor moet zijn, die dezelfde proefnemingen nu eens zus, dan weer zoo doet uitvallen.

Stelt men de tendenzen tegenover elkaar, dan staan eenerzijds, beschouwd als ontsteking-bevorderend: 1° de mechanische laesie, 2° de infectie, 3° de gevoelloosheid van de cornea, 4° het doorsnijden ter hoogte of perifeer van het ganglion Gasseri, 5° een zwaardere laesie van de zenuw, 6° de beweging der cornealichaampjes, 7° eene ongunstige spanning van den bulbus, 8° de verdrooging van het corneaoppervlak, 9° de reactie van het dier tijdens de operatie, 10° de invloed van de doorsnijding van weerbaarheidszenuwen *(nn. militares)*, terwijl als factoren, die de troebeling

enz. voorkomen of tegenwerken worden genoemd: 1° de bescherming tegen de mechanische laesies, 2° het voorkomen van infectie 3° het doorsnijden van den trigemenus achter het ganglion, 4° de hyperaemie van de conjunctiva, 5° het intact zijn van de trophische zenuwen, 6° het oogknipreflex, 7° eene gunstige spanning in den bulbus.

Deze opsomming heeft niet de pretentie compleet te zijn, wel geloof ik de voornaamste argumenten verzameld te hebben.

Analyseeren we de waarde dier factoren, of ze conditiones sine qua non zijn of bijkomstig of wel hypothetisch of geheel onjuist, dan meen ik, dat de invloed van mechanische laesies afdoende bewezen is. Slechts EBERTH vindt de droogte der cornea voldoende om aan infectie eene gelegenheid te geven. SNELLEN's proef spreekt dit beslist tegen. Bovendien zag SENFTLEBEN het eerst epitheeldefecten, vond GAULE kleine voorwerpen in de voorloopers der troebelingen.

De invloed der infectie kan alleen door hen worden toegegeven, die hunne experimenten beschreven hebben, sinds de infectie bekend werd. Dit zijn er slechts weinigen. Maar voor dezen is het zeker, dat op de mechanische laesie bij nietbescherming de infectie volgt. Het is ieder bekend, niet het minst den tuberculosologen, hoe daaren-

boven de cornea een heerlijke voedingsbodem voor bakteriën is. Ook dat de infectie een uiterst onberekenbare factor is, dat de gevolgen in geen verhouding staan tot het aantal ingedrongen mikroben.

Maar terwijl men dit constateert, bemerkt men, dat hier experimenten zijn genomen met uiterst ongeschikt materiaal, met een orgaan zóó gevoelig voor infectie, dat het gerust mag vergeleken worden met een agar-agar-plaat, blootgesteld aan de niet altijd aseptische omgeving van de operatiekamers van vivisectoren en aan de bedenkelijk septische konijnenhokken.

En uit de onberekenbaarheid van het al of niet opkomen van bakteriënkoloniën, die zich concentrisch verspreiden op die levende agar-agar-plaat wil men nagaan, welke factoren daartoe mee- en tegenwerken! Beminnelijk optimisme van hem, die gelooft, dat dit kan. Ook dan, wanneer het oogknipreflex de cornea telkens tracht schoon te houden, is het mogelijk, dat zij geïnfecteerd wordt. Alleen het niet-verschijnen van troebeling, enz. kan ons eenigermate op weg helpen. Dit leerde ons den invloed der mechanische laesie, der infectie. Nog meer? Beteekent het iets, dat de keratitis bij verzorging van beide zijden even snel geneest? Ik geloof het niet, de genezing gaat niet uit van de aangetaste cellen zelve, maar van

de gezonde der omgeving; leukocyten stroomen toe, vaatjes groeien er heen en eerst daarna vindt het epitheel kracht te regenereeren.

De waarnemingen van MAGENDIE en GAULE, tegengesproken door BERNARD, VULPIAN, ECKHARD, TURNER, dat de doorsnijding achter het ganglion Gasseri een minder fatalen invloed op de cornea zou hebben, ontkomen niet aan de onberekenbaarheid der infectie. Evenmin ontkomen ze aan de onderstelling, dat bij deze moeilijke operatie licht de oogspierzenuwen, enz. geprikkeld of doorsneden kunnen worden, wat een bulbusstand zou kunnen veroorzaken, die, vooral bij konijnen de cornea onttrekt aan den invloed der buitenlucht.

Valt er dus met zekerheid niets te zeggen, dan dat mechanische laesies en infectie noodzakelijk zijn voor deze ontsteking, waarschijnlijk is het in hooge mate, dat als derde factor mag genoemd worden voor vele, niet met juistheid te bepalen gevallen het verlies van het oogknipreflex.

De vele andere factoren blijven twijfelachtig en onbewezen. De eisch van ROLLET is niet vervuld geworden. Ze kan het niet. Wel kan men beide oogen nagenoeg even sterk prikkelen, beschermt men ze tegen infectie, dan treden de verschijnselen niet op, laat men infectie toe, dan geeft het toeval den verschillenden uitslag.

Wij weten de oplossing van dit gecompliceerde vraagstuk niet, en evenmin weten we, hoe men die oplossing kan naderen.

d. De doorsnijding van het Ganglion Gasseri geeft nog andere locale voedingsstoornissen dan die der cornea.

Bernard vond namelijk van den dag na de operatie aan de onderlip een ulcus, waarvan hij in 't midden liet of het een »altération de nutrition« was, of het effect van eene tandenbeet op den gevoelloozen lippenzoom.

Büttner meende, dat ook hier eene verminderde »*Widerstandsfähigkeit*« aangenomen moest worden. Dit werd door Rollet en Senftleben bestreden, omdat, ook aan de gezonde kant, zij het eenigen tijd later, ulcera van het mondslijmvlies voorkwamen, daar waar eene tandpunt uitstak. Hierbij kwam, dat deze ulcera geen van alle kwaadaardig waren.

Oppervlakkig als deze argumenten zijn, kan het niet bevreemden, dat een aanhanger van trophische zenuwen hierop terugkwam.

Stood doorsneed den n. mandibularis vóór het intreden in het foramen mandibulare en kon na 3 à 4 dagen steeds aan de binnenvlakte van de onderlip tegenover den snijtand onder geringe ontstekingsverschijnselen een ulcus waarnemen,

dat na een paar weken tot een lidteeken genas. De sensibiliteit van de lip was aan dien kant gestoord. Tevens meende hij op te merken, dat hoe sterker de »Zerrung« vóór de doorsnijding was geweest, des te uitgebreider het ulcus uitviel. Prikkelde hij de zenuw elektrisch, dan trad wederom behalve gevoelloosheid eene ulceratie op, ditmaal vroeger en met heftiger ontstekingsverschijnselen. Na een paar weken ook hierbij lidteekenvorming met blijvende gevoelloosheid.

Dat deze anaesthesie hier tot trauma zou leiden, neemt Stood niet aan. »Ferner und das ist die Hauptsache, würde das in Zeit und Intensität verschiedene Auftreten der Entzündungen unklar bleiben. Nach der Durchschneidung war doch gewiss die Anästhesie am volkommensten und hier hätte man die Entzündung am frühesten und heftigsten erwarten sollen. Hier war sie aber mit grösster Uebereinstimmung im geringsten Grade und amspätesten eingetroffen: Es bedarf demnach wohl gar nicht einmal eines Beweises, dass nicht Futterreste, die etwa zwischen Lippe und Zahn zurückblieben und wegen der Anästhesie nicht gefühlt wurden, die Entzündung hervorriefen durch theils mechanische Reize, theils chemische in Folge ihrer Zersetzung. Ebensowenig können Selbstverletzungen beim Kauen beschuldigt werden, für sie

gilt den gleichen Einwand. Es wäre auch nicht abzusehen, weshalb die Entzündungen spontan zurück gehen und die Geschwüre heilen sollten, während doch die Ursache, die Anästhesie in gleicher Weise vortbestand. Und dass die Thiere später ihre Lippenbewegungen anders eingerichtet hätten, so dass sie die Reize vermieden, ist auch nicht anzunehmen. Die Thiere hatten erstens keine Veranlassung dazu, sie fühlten ja ihre eventuellen Verletzungen gar nicht und zweitens hätten sie ihre Bewegungen auch gar nicht anders einrichten können, weil ja eben die Leiterin der Bewegungen, die Sensibilität fehlte.

Wenn man annehmen wollte, die Thiere hätten nachher, wie man das ja bei Trigeminuslähmungen am Menschen beobachtet hat, zur Futteraufnahme und beim Kauen vorzugsweise oder ausschlieslich die gesunde Seite benutzt, so dass die anaes thetische Seite neuen Traumen später weniger ausgesetzt wäre, so wäre dafur andererseits der chemische Reiz um so stärker danach.« Kan hij dus de anaesthesie niet als oorzaak aannemen, anders is het met de trophische zenuwen. Evenals bij het klierepitheel kunnen er zenuwen zijn, die het huidepitheel in hunne voeding beinvloeden en analoge processen kunnen zich in andere weefsels voordoen. »Die Zellen der Gefässwandungen,

besonders die Endothelzellen unterliegen nun denselben Bedingungen, sie liefern auf Reizung der betreffenden Nerven anomale Producte, die als chemische Reize wirken können, sie atrophiren oder proliferiren, die Stomata verändern sich. Diese chemisch und mechanisch veränderte Verhältnisse der Gefässwandung können nicht ohne Wirkung auf die langsam am Rande hinrollenden weissen Blutkörperchen bleiben, sie sammeln sich an der Gefässwandung an. Die anomale Gewebsflüssigkeit wirkt auf die Endigungen der Gefässnerven und bringt eine Erweiterung des Lumens zu wege. Dadurch wird der Blutstrom an der Wandung bedeutend verlangsamt und die Randstellung der weissen Blutkörperchen erleichtert. Schliesslich kan eine vollkommene Stase zu Stande kommen. Der erhöhte Stoffumsatz, der auf Nervenreiz in sämmtlichen Gewebe erfolgte, bringt erhöhte Temperatur mit sich. Dadurch erhalten die weissen Blutkörperchen grössere Lebendigkeit, sie senden Fortsätze aus, passiren die Stomata und sammeln sich draussen an. Immer mehr werden vom Blutstrom hingeführt und die Auswanderung ist im Gange. Die anomale Gewebsflüssigkeit und der durch sie veränderte Diffusionsstrom cumuliren die Störungen im Bereich der Gefässe und das Bild der Entzündung ist fertig. Je nachdem nun der Nervenreiz stärker

oder schwächer gewirkt had, müssten die Entzündungserscheinungen auch in verschiedenen Grade auftreten. Nach aufhören des Reizes würde auch der anomale Stoffumsatz in den Zellen aufhören und wieder dem Normalen Platz machen. Der gesetzte Entzündungsreiz fällt damit fort und die Entzündung verliert sich.«

Deze interessante phantasie is helaas niet met histologische praeparaten gedocumenteerd. Ze lijkt een tusschenvorm tusschen Schiff's neuroparalytische ontstekingstheorie en de tegenwoordige angioneurotische ontstekingsleer van Kreibich.

De proeven van Stood zijn door Abraham gecontroleerd. Deze had bij zoogende konijntjes na mandibularisdoorsnijding de ulcera niet zien verschijnen. Bij oudere dieren wel, reeds een dag na de operatie, beginnend als eene witte troebeling van de epidermis, op den derden dag tot een ulcus uitgegroeid. Dit verschil verwonderde hem, hij weet het aan het bijten en schakelde daarom den invloed van de snijtanden uit, door ze af te zagen. Nu bleven de ulcera uit. Ook de andere argumenten van Stood bestreed hij. Verschil in intensiteit van ulceratie schijnt hij niet bemerkt te hebben. Het verklaren van de genezing van het ulcus maakte hij zich gemakkelijk. »Die Verschiebung der Unterlippe wird herbeigeführt durch eine

Narbencontraction der sich allmählich schliessenden Operationswunde. Von Tag zu Tag wird in der ersten Woche nach der Operation die Verschiebung der Unterlippe nach der operirten Seite deutlicher. Stood hat also die Wunde dort beschrieben, wo er sie etwa vom 4ten Tage nach der Operation abgelagert fand, nicht wo Sie in den ersten Tagen nach der Operation entstand. Die Verschiebung der Lippe hat zur weiteren Folge einerseits, dass der linke untere Schneidezahn sich der rechten durchaus normal innervirten Unterlippenhälfte gegenüberstellt, andrerseits, dass die anästhetische Partie der Unterlippe in der Region dem Unterkiefer anliegt, wo keine Zähne stehen. Diese eigenartige Lagerung ermöglicht das allmähliche Heilen der Wunde und das weitere Intactbleiben der Lippe. Wenn aber nach Wochen die Narbencontraction allmählich sich verringert, dürften von der gesunden Seite die Auslaüfer des nervus mentalis ihre Wirkungssphäre bis über die gefährdete Stelle hinaus nach der operirten Seite der Unterlippe erweitert haben«.

Zoo staan dus de meeningen vierkant tegenover elkaar. De vraag blijkt gecompliceerder, dan aanvankelijk was verondersteld. Toch schijnt de mogelijkheid van oplossing grooter. In plaats van eene agar-agarplaat eene stevige epitheellaag, die toevallige infectie uitsluit. Daarbij eenvoudiger

zenuwverhoudingen, gemakkelijker operaties. Hoezeer deze voordeelen mij nader tot de oplossing hebben gebracht, moge in Hoofdstuk III blijken.

Zoo ben ik dan aan het einde gekomen van het overzicht, waarin ik samenbracht, wat ik vond, dat naar mijne meening kon dienen om het vraagstuk der experimenteele neuropathische voedingsstoornissen van verschillende zijden te belichten.

Welk een reuzenarbeid is aan al die experimenten ten koste gelegd! Het lijkt voor wie er buiten staat, betrekkelijk zoo gemakkelijk, als hij de resultaten van een onderzoek in eenige bladzijden, in eenige regels ziet opsommen en zeer zeker kan zijne waardeering lang niet evenredig zijn met de verdiensten dezer onderzoekers. Men moet zelf gedaan hebben, althans gepoogd hebben te doen datgene, waarin zij voorgingen, wil men zich kunnen indenken in de eigenaardige psychische atmosfeer van zulke laboratoria en vivisectiekamers. Zoo schijnt het mij niet mogelijk, ook maar eene »Ahnung« te krijgen van den geest, die mannen als Gaskell en Langley bezielde tijdens hunne anatomische onderzoekingen, als men niet zelf eens gepoogd heeft de ligging van den sympathicus met hare fijne en fijnste bundeltjes en knoopjes te vervolgen. Geen »Ahnung«, als men niet weet.

hoe ze met loupe en naald gewapend in uren tijds nauw merkbaar konden vorderen, hoe ze de talrijke liggingsvariaties moesten beheerschen, hoe subtiel hunne experimenten in het levend weefsel moeten geweest zijn, nadat de anatomische gegevens voor hen vaststonden.

Van zulken arbeid mag gezegd worden, dat hij ook dan, wanneer de resultaten alom als juist erkend zouden worden, toch noodzakelijkerwijs juist door zijne buitengewone subtiliteit steeds onderschat zal blijven.

Bovendien verneemt men slechts van wat gelukte; wat niet gelukte of niet betrouwbaar werd geacht, blijft ons verborgen. En waar geldt wel meer het »vallen en opstaan«, dan juist bij de vivisectie, bij het moeizame werk der mikroskopische techniek.

We weten, hoe lang DARWIN arbeidde, argumenten verzamelde, wikte en na menschenleeftijd zijne opvattingen te boek stelde, zoodat, vergeleken bij de talrijke »Vorlaüfige Mitteilungen« van heden, zijn »selfrestraint« haast bovenmenschelijk schijnt, en de in dit overzicht vermelde onderzoekingen zijn wel alle van korter duur geweest, maar wat een THOMA, een LANGLEY deden, een BERNARD of VULPIAN ten einde brachten, het moet vervullen van eene bewondering, die weinig voor die voor DARWIN onderdoet.

HOOFDSTUK III.

Eigen experimenten.

1. *Operatieterrein.*

Voorop ga eene korte schets van de weefsels, die bij mijne experimenten ter sprake komen.

Den derden tak van den trigeminus vindt men bij het konijn tusschen het ganglion Gasseri, dat intracranieel voor de fissura orbitalis ligt, en het foramen mandibulare, in buitenwaartsche richting van die fissuur. Hij wordt bedekt door den opgaanden tak van het os mandibulare en hoe centraler men hem wil vinden, te dieper moet men achter dit been zoeken. In onderscheid met de andere takken van den trigeminus bevat deze zenuw naast de sensibele ook motorische vezels, die in twee bundeltjes met de kauwspieren samenhangen, de n. masseterico-temporalis meer centraal, de n. pterygoïdeo-buccinatorius meer perifeer.

Nog meer perifeer, vóór het foramen mandibulare, vindt men eene afsplitsing van den n. lingualis in binnenwaartsche richting, waar de tong ligt.

In het os mandibulare vindt men takjes voor kiezen en snijtanden, de eindtak kan men vervolgen door het foramen mentale, ze innerveert de onderlip. Mikroskopisch blijkt ze hier merghoudende en merglooze vezels te bezitten. Tot hoever deze laatsten gaan, is moeilijk uit te maken. Doyon meende bij irritatie van den n. mandibularis een lichtrose worden van de lip waar te nemen. Dit laatste is echter niet zoo gemakkelijk en vergissing licht mogelijk.

De liprand wordt van bloed voorzien door de a. coronaria labii inferioris, een takje van de a. maxillaris externa. Uit kleine foramina naast het foramen mentale ziet men wel takjes van de mandibulairvaten komen, maar deze bereiken de lip niet. Ook dit maakt het onzeker, of de vaatinnervatie van de liprand behalve van de plexus caroticus uit nog door den n. mentalis beheerscht wordt.

Een derde element van beteekenis voor mijne experimenten zijn de snijtanden, waarvan er twee in de onderkaak en vier in de bovenkaak zitten, twee lange voor, twee korte onmiddellijk

daarachter. Bij het kauwen, dat voortdurend plaats vindt, worden de ondertanden tusschen de voorste en achterste boventanden gebracht. Al deze tanden groeien steeds door, ze worden telkens weer afgeslepen door het onophoudelijke kauwen. Van de kiezen zijn zij eenige centimeters verwijderd.

Slechts op twee plaatsen heb ik de zenuw behoeven door te snijden, bij het foramen mandibulare en bij het foramen mentale. Voor de eerste doorsnijding kliefde ik de wanghuid en den m. masseter, evenwijdig aan de spiervezels; de incisie lag in de bissectrice van de kaakhoek. Op het been gekomen, doorboorde ik dit met een trepaanboor, ongeveer $1\frac{1}{2}$ c. M. vóór en boven den kaakhoek, terwijl de assistent spier- en huidranden uiteenhield. Het trepaangaatje werd daarna met een knabbeltangetje of stevig pincet vergroot. Drong ik nog een weinig verder door, dan kon ik drie zenuwen vinden, vooraan den n. mandibularis, den dikste, iets naar beneden den n. buccinatorius, den dunste en daarachter den n. lingualis. Daar ter plaatse kan men met groote zekerheid zonder noemenswaarde bloeding de n. mandibularis doorsnijden of uittrekken.

Voor de doorsnijding van den n. mentalis heb ik twee wegen ingeslagen, de eerste binnensmonds, dus zonder aseptische voorzorgen. Ik kliefde het

mondslijmvlies, hevelde stomp langs de kaakrand, om spoedig den n. mentalis voor mij te zien liggen. Ik meende, dat deze operatiewijze het ontstaan van het ulcus slechts bevorderen kon, door infectie en door latere lidteekenretractie, die de lip stijver tegen de kaak moest drukken. Alleen negatieve resultaten zouden bewijskrachtig zijn. De zonderlinge resultaten, die ik daarmee verkreeg, wekten toch mijn twijfel op aan de doeltreffendheid dezer methode en deden mij een anderen weg inslaan, tevens een aseptische. Ik doorsneed de wanghuid evenwijdig aan den onderste kaakrand vóór de a. maxillaris externa. Op het been gekomen hevelde ik stomp naar boven tot aan het foramen mentale. Na doorsnijding, de hechting met collodionbedekking. De wonde heelt per primam.

Ik overtuigde mij door sectie steeds of de bedoelde zenuw doorgesneden was.

2. *Doorsnijding van den derden tak van den nervus trigeminus.*

In het historisch overzicht heeft men kunnen zien, hoe bij doorsnijding van het ganglion Gasseri naast de gevoelloosheid, naast het ulcus van de onderlip eene verschuiving van de kaak naar de gezonde kant optrad, 't geen een schuin afslijpen

der snijtanden tengevolge had. Deze verschuiving mag, gelijk Cl. Bernard deed, op rekening gesteld worden van het éénzijdige kauwen tengevolge van het doorsnijden der motorische trigeminustakken; snijdt men de mandibularis alleen door of de mentalis, dan komt deze schuine afslijping niet of in geringe mate voor.

Ik heb gemeend U niet te moeten vermoeien met al de verslagen van mijn twintigtal experimenten. De meest demonstratieve kies ik er uit en begin met het normale verloop na doorsnijding van den n. mandubilaris.

I. Grijs konijn, ongeveer drie maanden oud.

8 September 1906 geöpereerd, 5 mgr. morphine.

Snede door huid en masseter; trepanatie van onderkaak, doorsnijding van n. mandibularis. Perifere stomp uitgetrokken ter lengte van ruim 1 cM. Wonde gehecht. Collodion.

10 Sept. Donkere verkleuring aan de onderlip met geringe huidafschilfering.

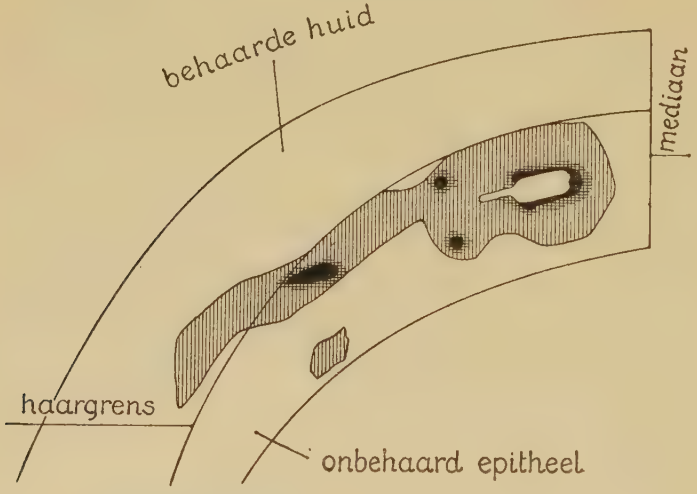
11 Sept. Verkleuring wat sterker, vuilbruin.

12 Sept. Eenige ulcera aan zieke zijde. Konijn gesacrifiëerd. Aetherdood. Onderlip uitgesneden. N. lingualis en n. buccinatorius intact, n. mandibularis doorgesneden.

Mikroskopisch onderzoek na fixeering en harding in alcohol, insmelting in parafine; coupe's van 8—12 mikra gekleurd met haematoxylin-eosin.

De makroskopisch zichtbare ulcera worden natuurlijk in de coupe's teruggevonden. Daar ter plaatse is het stratum germinativum geheel of gedeeltelijk verdwenen, terwijl de dikte van het stratum lucidum, te herkennen aan de afplatting der kernen en het verdwenen zijn van celranden, toegenomen is. In het midden van een ulcus is het stratum lucidum voor het bovenste deel in verval overgegaan.

Waar het stratum germinativum geheel verdween, is het subcutane bindweefsel fibrinerijk en vol leukocyten.



„Plattegrond" van een geulcereerde onderlip.
Enkel gearceerd — str. germinativum versmald.
Dubbel gearceerd — str. germinativum sterk versmald.
Zwart — str. germinativum weg.

Om de vaten in dit bindweefsel geen infiltratie van leukocyten; zij maken denzelfden indruk als aan den gezonden kant. Karyokinetische figuren zijn met deze methode niet aan te toonen.

De plaats der ulcera vindt men op nevengaande reproductie van eene teekening, gereconstrueerd naar eene serie van ongeveer 250 coupe's. Ze liggen twee aan twee en zijn zes in getal. De hoefijzervorm dicht bij de mediaan, is eene versmelting van twee ulcera, waarbij eene afscheuring is tot stand gekomen van het tusschenliggend weefsel, dat nog lateraal aan de lip vast bleef zitten. Dit lapje vertoont zelf een stratum germinativum van normale dikte, dat zich lateraal nog een eindje voortstrekt.

Niet alleen de afscheuring, maar ook de plaatsing twee aan twee maken den sterken indruk door eene tandenbeet veroorzaakt te zijn. Men bemerkt dit het gemakkelijkst, wanneer men zichzelf op de lip bijt, die daarbij op twee plaatsen gedrukt wordt, waartusschen eene plooi vrij blijft.

Het normale aanzien der vaten maakt den invloed van eene vaatverandering als oorzaak van het ulcus zeer onwaarschijnlijk. Niettemin is de atrophie van het str. germinativum nog voor tweeërlei uitleg vatbaar; ze kan ontstaan zijn door uitwendigen invloed òf door eventueele epitheelzenuwen. De localisatie is niet geheel in overeenstemming met wat vroegere onderzoekers hebben geschreven; niet één maar zes ulcera en deze over de geheele liphelft verdeeld.

Om de objectie tegen te gaan, dat het laedeeren van den m. masseter en een deel der pterygoïdei

alleen reeds voldoende voor het ontstaan van het ulcus zou kunnen zijn (bij doorsnijding door het ganglion Gasseri verlamde men deze spieren immers ook), verrichtte ik eene schijnoperatie, waarbij de n. mandibularis op dezelfde wijze werd blootgelegd zonder hem te doorsnijden. Geen ulceratie.

II. Grijs konijn van ongeveer drie maanden.

26 Febr. 1907 geöpereerd. Aethernarcose. Linkerzijde. Incisie onderkaakrand vóór a. max. ext. tot op het been; opwaarts langs been hevelen tot for. mentale.

Zenuw doorgeknipt. Hechting. Collodion. Lip staat in normalen stand. Vier uren later is er links tegenover de snijtand een ulcus labii inferioris, dat den volgenden dag veel dieper is geworden. (Zie plaat).

Tusschen 26 Febr. en 17 Maart verschijnen geen nieuwe ulcera en gaat de zweer terug tot een klein lidteeken.

Bij een ander geval vond ik na mentalisdoorsnijding (buitensmonds) verscheiden ulcera naast elkaar reeds den dag na de operatie. Dit kan niet door mondhoekretractie veroorzaakt zijn, zooals ABRAHAM, wiens publicatie ik tot mijn spijt te laat heb leeren kennen, heeft gemeend.

3. *Doorsnijding van den n. mandibularis met gelijktijdige extractie der snijtanden.*

III. Grijs konijn, volwassen.

18 Jan. 1907 geöpereerd. 8 mgr. morphine.

N. mandibularis op gewone wijze doorsneden en alle snijtanden met eene knabbeltang afgekort.

21, 22 Jan. geen ulcus. 23 Jan. eene kleine afschilfering, waarop tanden opnieuw afgeknabbeld worden, 't geen verder om den anderen dag herhaald wordt.

24 Jan.—9 Febr. Bij dagelijksche inspectie wordt in dezen tijd geen ulcus waargenomen. Den 9den Febr. aetherdood. De onderlip vertoont geen makroskopische veranderingen en wordt in Flemming's vloeistof gefixeerd, in alcohol gehard en in parafine ingesmolten. De coupes (8 à 10 mikra) worden met safranine gekleurd. Het mikroskopische beeld is aan de zieke kant precies hetzelfde als aan de gezonde. Geen leukocytose, geen

plaatselijke atrophieën of hyperplasieën van epidermislagen of van vaatwanden. Evenmin reuzencellenvorming.

De centrale stomp van den mandibularis wordt met de osmiumzuurmethode behandeld. (Zie pag. 19).

Uit dit experiment kan blijken de invloed van de snijtanden, maar tevens blijkt de afwezigheid van teekenen, die op eene centrifugale werking van doorsneden zenuwen wijzen [1]). Toch blijft nog eene objectie tegen den invloed der snijtanden mogelijk, nl. dat we met een konijnenras hadden te doen, dat door een eigenaardigen stand van de onderlip of door ik-weet-niet-welke andere oorzaak voor deze ulceratie niet vatbaar was. De lichte erosie op den vijfden dag kon immers toevallig zijn geweest. Maar ook deze objectie blijkt onjuist te zijn.

4. *Doorsnijding van den n. mandibularis met tijdelijke verkorting der snijtanden.*

IV. Blauwgrijs konijn, volwassen.

18 Jan. 1907 geöpereerd. 6 mgr. morphine.

Op gewone wijze links den n. mandib. doorgesneden en uitgerold. Wonde gesloten. De snijtanden alle afgeknabbeld.

---

[1]) Stood's waarnemingen na elektrische prikkeling kunnen zeer wel verklaard worden uit een heftiger en vaker bijten op de lip.

21 Jan. Bovensnijtanden blijken met een punt in 't midden afgeknipt te zijn en weder aangegroeid. Juist onder deze punt bevinden zich naast de mediaan aan de zieke kant twee achter elkaar liggende erosies. Tanden worden wederom afgeknabbeld en punt weggenomen. Om den anderen dag verder afknabbeling.

22 Jan. Beide erosies tot ééne versmolten.

25 Jan. Van erosies geen spoor meer. Ook elders geen ulcus.

27 Jan. Tanden laten groeien.

1 Febr. Eenige erosies aan zieke kant. Tanden weer aangegroeid. Raphe bevindt zich in het midden.

2 Febr. Erosies tot ulcera verdiept.

4 Febr. Ulcera in genezing.

7 Febr. Ulcera tot lidteekens geworden.

Hiermee is op absolute wijze de invloed der snijtanden als conditio sine qua non bewezen. Dit protokol wijst U echter op eene andere eigenschap van de ulcera, hunne geneeslijkheid.

5. *Genezing der ulcera.*

V. Zwart konijn, ongeveer drie maanden.

8 Sept. 1906 geöpereerd. 7 mgr. morphine.

L. n. mandibularis op gewone wijze doorgesneden. Van 't perifere einde 1 cM. afgeknipt. Wonde gesloten.

11 Sept. Afschilfering aan lip.

12, 13, enz. Sept. ulcus labii infer. sinistri.

23 Sept. lidteeken.

Hier is reeds 15 dagen na de operatie een lidteeken gevormd; in andere gevallen nam ik het aan het einde van de derde week waar. Gevraagd mag worden, waardoor deze ulcera zoo spoedig genezen. De sensibele zenuwen van den doorgesneden mandibularis kunnen onmogelijk reeds weer zijn geregenereerd (wat ook bij sectie blijkt).

Is de sensibiliteit op een andere wijze teruggekomen? Is de kaakbeweging veranderd of de lippenstand, zoodat een beet de lippenzoom niet meer treft? Om dit uit te maken, verrichtte ik de experimenten in protokol VI en VII.

VI. Bruin konijn, drie maanden.

26 Febr. 1907 geöpereerd — aethernarcose.

N. mentalis sinister buitensmonds doorgesneden. Na eenige uren links een ulcus labii inf., dat op den 17^{en} Maart genezen is.

18 Maart. Doorsnijding van den n. mentalis dexter (buitensmonds).

19 Maart. Een groot ulcus rechts, een paar kleinere links aan de onderlip.

Klaarblijkelijk heeft de rechter n. mentalis de functie van den linker overgenomen.

VII. Grijs konijn, volwassen.

4 Febr. 1907 geöpereerd. N. mentalis sinister door-

gesneden (binnensmonds) en uitgetrokken (perifeer), 5—14 Febr. geen ulcus, in de laatste dagen is de liprand door lidteeken-retractie in den mond tegen de snijtanden gedrukt, een weinig naar binnen gekruld. 26 Febr. geen ulcus; n. mand. sin. op de gewone wijze doorsneden. De zenuw is dunner dan gewoonlijk, het dier reageert op doorsnijding. 27 Febr.—17 Maart geen ulcus. 18 Maart n. mentalis dexter doorgesneden buitenmonds. 19 Maart groot ulcus rechts, links niet. 20 Maart groot ulcus links en rechts, ineenloopend.

Het merkwaardige van dit experiment was, dat de doorsnijding van de n. mentalis sin. binnensmonds geen ulcus gaf; een ander geval heeft mij dit opgehelderd; die doorsnijding heeft in de eerste week eene ontspanning van de sfincter oris tengevolge, waardoor de lip van den tand wordt verwijderd en gevrijwaard is voor den beet. [1]) Heeft na een dag of tien eene lidteeken-retractie in den mond plaats gehad, dan heeft de symmetrische mentalis de functie reeds overgenomen. Dat de vatbaarheid terugkwam, bleek uit het ulcus, dat op den 20sten Maart links waar te nemen was. Maar daarmee bleek ook dat de veranderingen in de kaakbewegingen, die het gewone gevolg zijn van de doorsnijding van den

[1]) De oorzaak van deze ontspanning is mij niet duidelijk geworden; vermoedelijk is eene sfincterzenuw doorgesneden.

n. mandibularis, op het ontstaan van een ulcus geen merkbaren invloed hebben.

Ik kan mij niet weerhouden nog eene opmerking te maken over de oorzaak van het feit, dat de symmetrische mentalis zich pas na 2 à 3 weken voor de aangetaste liphelft in de bres stelt. Moet men aannemen, dat in dezen tijd van de andere zijde de zenuwen ingroeien in de anaesthetische kant, door een geheimzinnige kracht daarheen gezogen? Het lijkt mij zeer onwaarschijnlijk. Iets dergelijks heeft men nooit met zekerheid aangetoond. Wel heeft men in lidteekens, die eerst anaesthetisch waren, later zenuwen gevonden, maar het is niet aangetoond, dat deze geen vaatzenuwen waren. De leer van His, dat embryonaal de perifere zenuwen eerst secundair naar hare periferie groeien, wordt m.i. op goede gronden door Hensen, Hertwig en Bethe bestreden.

Ik waag het te gissen dat de zenuwen er reeds waren. De onderzoekingen over de uitbreiding van sensibele vezels in de huid hebben onder meer het bestaan aangetoond van de zoogenaamde mediane »overlaps« en het is niet onwaarschijnlijk, dat deze zich voor den n. mentalis tot over de plaats der ulcera uitstrekt. Maar als die zenuwen er reeds waren, waarom namen ze dan niet dadelijk de functie over? Ik geloof, dat dit, evenals het

ontstaan van het ulcus, psychisch, althans cyclisch moet verklaard worden. De vezels van den symmetrischen mentalis brengen hunne prikkels naar de andere hemisfeer, dan waar het gewone gevoel van de lip opkomt. Geen wonder, dat het dier eerst door nieuwe associaties moet leeren zich niet te bezeeren.

HOOFDSTUK IV.

Gevolgtrekkingen voor de algemeene Aetiologie.

Eene poging, in kort bestek samen te vatten wat een jaar van eene voor mij uiterst interessante studie mij als resultaat opleverde, zou ik niet dezen weidschen titel hebben gegeven, als ik niet schier uitsluitend mijne gevolgtrekkingen maakte uit wat het historisch onderzoek mij leerde.

Al aanstonds dit, dat een wikken en wegen van de waarde in het algemeen van de experimenteele pathologie voor de aetiologie der »humane« ziekten hier niet ter plaatse is. Genoeg, dat ze erkend wordt door de groote meerderheid der medici, zij het vaak faute de mieux.

Maar tot hare specieele mérites behooren m. i. de gevolgtrekkingen:

1° dat neuropathische oedemen en bloedextravasaten door experimenten gesteund worden, doch dat deze steun vooralsnog niet hoog aangeslagen mag worden;

2° dat de vraag, of de vaatwand na laesio continui van vasomotoren automatisch hare functies, althans een voornaam deel daarvan, kan hervatten, wellicht kan opgelost worden door onderzoek van de degeneratie van doorsneden vaatzenuwen;

3° dat vaatziekten een neuropathischen bodem kunnen hebben en dat bij discussie over hare aetiologie deze mogelijkheid steeds onder de oogen moet gezien worden;

4° dat voor het verklaren van het ontstaan van experimenteele neuropathische ulcera vooralsnog de onderstelling van het bestaan van epitheelzenuwen met centrifugalen invloed ontbeerd kan worden.

Men vergunne mij over dit laatste punt nog nader uit te weiden, over de vraag der trophische zenuwen.

Bij ROMBERG (1840) zag ik het eerst dezen naam staan. Waarschijnlijk was hij niet de eerste die hieraan dacht. De Geschiedenis der Geneeskunde schijnt immers wel ééne groote bevestiging van Goethe's woord:

> Wer kann was Dummes, wer was Kluges denken,
> Das nicht der Vorwelt schon gedacht.

ROMBERG dan verstond nog onder »trophischen Nerven«, »diejenigen Primitivfasern, die an Ge-

fässen und Drüsen verbreitet den Proces der Circulation, Secretion und der Nutrition überhaupt reguliren.« Uit allerlei klinische voorbeelden van locale trophische stoornissen blijkt wel dat in deze zenuwen al van den aanvang iets mystieks gelegen heeft, een ongrijpbaar organisch systeem dat zich op dramatische wijze plotseling hier of daar manifesteerde.

Het is SAMUEL geweest, die getracht heeft de leer der trophische zenuwen een vasten grond te geven. Alles wat in de literatuur voor zonderlinge verschijnselen na zenuwlaesie vermeld was, klinisch en experimenteel, verzamelde hij, voegde er een groot aantal schijnbaar baanbrekende, maar inderdaad zeer ruwe experimenten aan toe en verwerkte deze gegevens met groot talent tot de gevolgen van een stelsel van afferente en efferente specifiek-trophische zenuwen, die wel is waar niet de cellen voeden, maar toch de mate beheerschen, naar welke de cellen z i c h voeden.

Hij stelde zich voor, dat efferente trophische zenuwen, op de hoogte gehouden door afferente, de snelheid regelen, waarmee het levensproces eener cel voortgaat, van haar ontstaan en hare voeding, van haren groei en hare deeling, van haren ondergang en dood. Is door eene of andere oorzaak de trophische vezel verdwenen — als voor-

beeld noemde hij de hemiatrophia circumscripta faciei —, dan gaat het proces uiterst langzaam, waarbij voeding, groei, deeling nog mogelijk zijn, maar tegen het celverval niet meer opwegen. Wordt daarentegen de zenuw sterker geprikkeld, dan versnelt het proces. Wat anders jaren vordert, de opgang en ondergang der cel, vindt dan plaats in dagen. Prikkelt men zeer sterk — en SAMUEL liet experimenteel een langdurigen sterken prikkel (elektrisch, chemisch, mechanisch) op verschillende zenuwen inwerken — dan ontwikkelt zich het proces zóó snel, dat men het onder zijne oogen kan zien verloopen.

Verloopen met koortsige gejaagdheid, zoodat dikwijls de cellen reeds voor hun volwassenzijn weer te gronde gaan en het slechts tot abortiefvormen van hunne ideaalcellen, die der matrix, kunnen brengen. Kortom, dan vertoont zich het beeld der acute ontsteking en van het gangreen.

Zijn de afferente zenuwen doorsneden bv. bij de doorsnijding van den trigeminus, dan kunnen hare prikkels zich niet meer verspreiden over de meer centraal gelegen trophische gangliënplexus, zijn deze opgesloten in een brok perifere zenuw en wreken ze zich als 't ware daarover op de contactcellen; eene voorstelling, die mij onwille-

keurig deed denken aan de wilde radeloosheid van de kat, die men in een kelder ingemetseld had.

Zijne trophische gangliën localiseerde hij, vooral naar aanleiding van VON BÄRENSPRUNG's vondst bij herpes zoster, in de intervertebraalgangliën.

SAMUEL's leer heeft levendige debatten opgewekt. Wel zou deze ver in détails uitgewerkte theorie spoedig hier en daar veeren moeten laten, de kern werd èn in Frankrijk èn in Duitschland met belangstelling gekoesterd. CHARCOT toonde in een meer dan elegant betoog het onvoldoende aan van de vasomotorische en attractie-theorieën ter verklaring van locale voedingsstoornissen. VIRCHOW in zijne »Cellularpathologie« moedigde aan tot onderzoek in die richting. Tendensen, die nog uit de solidairpathologie min of meer als restjes waren blijven hangen, konden zich in deze nieuwe leer terugvinden.

Maar van het begin af heeft ze een zwaren strijd om erkenning moeten voeren, een strijd, die na vijftig jaar nog niet beslist is. Telkens als de school van SAMUEL, waartoe JOSEPH, GAULE, ARNDT e.a. behooren, nieuwe bewijzen te voorschijn bracht, stonden anderen op, om een andere verklaring daarnaast te leggen.

De ontstekingsproeven werden door MEISSNER tegengesproken, door COHNHEIM weerlegd. Het ulcus corneae door SNELLEN, EBERTH, e.a. Tegen

Josephi's trophische haaruitval kantte zich Samuel zelf. Samuel's minutieuse proeven op den slagpennengroei van den neuroparalytischen duivenvleugel wilde nog kort geleden Trendelenburg langs vasomotorischen weg verklaren. Goltz en Ewald vernietigden het geheele dorsale en lumbale merg van honden en konden bij eene zorgvuldige behandeling »feststellen, dass ein Hund, der von den groszen Nervencentren nur noch das Gehirn und das Halsmark besitzt, Jahre hindurch vollständig gesund bleiben kann«. Ironisch lieten ze zich over trophische centra in het ruggemerg uit.

Op klinisch terrein ging het niet anders. Samuel's verklaring van de halfzijdige gelaatsatrophie is tegengesproken door Vulpian eu Möbius; het Raynaud's gangreen lijfde Bervoets in bij de vasomotoren-ziekten; tegenover de theorie van Lesser omtrent de herpes zoster staat die van Ebstein en Kreibich. Vele huidziekten vinden naast een neurotrophischen een infectieusen en een angioneurotischen uitleg. De decubitus acutus vond eveneens andere verklaringen (Vulpian).

Zoo kan men voortgaan, nog bij tal van ziekten. En toch gelukt het niet de trophische zenuwen met zekerheid uit te sluiten. Wel is door deze nieuwere onderzoekingen het bestaan van centrifugale epitheelzenuwen zuiver hypothetisch ge-

worden — zooals LESSER ook grif toegeeft — maar voor andere weefsels is met succes de trophische werking van zenuwen gedemonstreerd. Ongeveer gelijktijdig publiceerden VULPIAN en ERB hunne experimenten over het doorsnijden van spierzenuwen, wat in korten tijd een geweldige spieratrophie ten gevolge had. Na alle factoren, die invloed op de spiertrophiek zouden kunnen hebben, van de hand te hebben gewezen, komt VULPIAN tot de conclusie: »cette influence, dont l'action porte d'abord sur les nerfs moteurs, et qui s'exerce par leur intermédiaire sur les muscles, a pour foyer la substance grise de la moëlle épinière.« ERB heeft eene andere meening, hij houdt vast aan een afzonderlijke, trophische vezel naast de motorische. Dit meeningsverschil schijnt in den laatsten tijd ook in Duitschland meer en meer ten voordeele van VULPIAN, in Engeland door GASKELL gesteund, beslist te worden. Reeds in 1894 betwijfelt GOLDSCHEIDER ernstig of voor den spier de motorische of trophische werking wel aan verschillende zenuwen te danken is; later zien we VERWORN en VON WALDHEIM, hoe verschillend ze ook mogen denken over trophische epitheelzenuwen, de functioneele en de trophische zenuwwerking aan dezelfde vezel toekennen.

Nog vóór de publicatie van ERB vond OBOLENSKY

(1868) na sectie van den n. spermaticus atrophie van den testikel. Anderen volgden en meldden atrophieën bij andere klieren, die voortaan ook aan den trophischen invloed van zenuwcentra onderhevig werden geacht.

Een derde weefsel, dat een neurotrophischen invloed ondergaat, werd door Waller gevonden in de zenuw zelf. De vergelijking van de Waller'sche zenuwdegeneratie met spieratrophie is echter slechts voor hen van waarde, die zich den ascylinder gesegmenteerd denken in stukken, die behooren bij de cellen der Schwannsche schee. Voor hen, die den ascylinder als uitlooper van b.v. de voorhoorncel beschouwen, kan de degeneratie van een afgesneden deel geen andere beteekenis hebben dan die van een afgesneden pseudopodium van een alg of amoebe.

En nu is het merkwaardig, dat juist onder de eersten, de aanhangers van de zoog. kettingtheorie de meening verdedigd wordt (nl. door Bethe), dat de gangliëncel met de Waller'sche degeneratie weinig of niets heeft uit te staan. Men versta dit wel. Een belangrijk deel van den opzienbarenden arbeid van dezen stouten onderzoeker is gewijd aan het experimenteel bewijs van de metabole veranderingen in de zenuwfibrillen ten gevolge van de functie.

Bethe neemt dus veranderingen aan in de trophiek van een bepaald deel der Schwann'sche cellen door prikkels, die van de gangliëncel komen. Bovendien spreekt Bethe van eene inactiviteitsatrophie, die o. a. de »autogeen geregenereerde« zenuwvezel langzaam maar zeker weer te gronde richt. Daarmee schijnt hij de trophische onafhankelijkheid van een celdeel niet zóó volkomen te achten, dat zich eene wisselwerking op de trophiek van de andere celdeelen niet op den duur zou doen gevoelen

Bethe ontkent dus niet, dat samenhang van den ascylinder met de gangliëncel op den duur noodzakelijk is voor zijn trophiek, maar hij bestrijdt de meening van Waller en zeer vele anderen, dat de waarde van dezen samenhang zou blijken uit de snelle degeneratie van den ascylinder en den mergmantel, die zich na doorsnijding der zenuw in het perifere stuk voltrekt.

Het uitgangspunt dezer degeneratie, zegt Bethe, is de locale weefselbeleediging — het onvermijdelijk gevolg van de laesio continui — die zich bij de zoogdieren en vogels in enkele dagen, bij de amphibieën in eenige weken tot de periferie voortplant. Het komt mij voor, dat deze nieuwe opvatting, met kracht door Bethe verdedigd, in hare consequenties leidt tot eene traumatische

opvatting ook van de spier- en klieratrophie. »Was den Nerven recht ist, ist den Muskeln billig« mag men zeggen en als de trophische invloed van de gangliëncel de degeneratie van den ascylinder niet veroorzaakt, dan a fortiori niet die van de verder gelegen spier of klier. En als het trauma van de doorsnijding of kneuzing zich langs den ascylinder van stukje tot stukje voortzet, dan rijst de gedachte, dat ook de voortplanting doorgaat op klier- en spiercellen zelf.

Hoe dit zij, BETHE's meening is vooralsnog door weinigen aanvaard; maar zoolang men nog vasthoudt aan eenigerlei trophischen invloed van de gangliëncel op den ascylinder, op de spiercellen en op de kliercellen, spreekt het wel vanzelf, dat men trophische vezels voor het epitheel, dat toch ook functioneert, zal postuleeren, althans voor mogelijk zal houden.

Op welke wijze eene voedingsstoornis van het epitheel door zulke trophische vezels zou veroorzaakt kunnen worden, of ze een gevolg van irritatie zou zijn, zooals de veranderingen van den vaatspier dit ongetwijfeld zijn, of wel een gevolg van afwezigheid van prikkels, zooals VULPIAN meent aangetoond te hebben voor de dwarsgestreepte spier — hij vond eene even sterke spieratrophie bij eenvoudige zenuwdoorsnijding, als wan-

neer hij daarbij op chemische of mechanische wijze de zenuw, geirriteerd had — deze vraag, door CHARCOT op den voorgrond gebracht, schijnt mij toe opgeschort te moeten worden, tot tijd en wijle eene duidelijk waarneembare neurotrophische stoornis van het epitheel aan het licht gebracht zullen hebben.

En hetzelfde lot schijnt mij ook toe de vraag te moeten treffen, door GASKELL opgeworpen, of eene dergelijke stoornis tweeledig, deels katabool, deels anabool zal zijn, eene vraag door GASKELL zoo gelukkig aan de hartspier, door prof. WINKLER aan de vaatspier in bevestigenden zin beantwoord.

LITERATUUR.

ABRAHAM. Die Durchschneidung des Nervus mandibularis.
Archiv für mikrosk. Anat. u. Entwickl. Geschichte. Bd. 54. 1899.

R. ARNDT. Ueber trophischen Nerven.
Dubois-Reymond's Archiv 1891.

D. BALDI. De l'action trophique que le système nerveux exerce sur les autres tissues.
Arch. italiennes de Biologie. T. XII 1889.

CL. BERNARD. Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux. T. II 1858.

BERNSTEIN. Pflüger's Archiv XII Bd.

H. BERVOETS. Over spontaan gangreen enz. Diss. inauguralis, Utrecht 1894.

H. BORUTTAU. Der elektrotonus und die phasischen Aktionsstrome am marklosen Cephalopodennerven. Pflüger's Archiv, Bd. 66. 1897.

A. BETHE. Allgem. Anat. u. Phys. des Nervensystems.
Leipzig, 1903.

BOWDITCH & WARREN. Journal of Physiology, vol. VII. 1886.

BROWN-SÉQUARD. Leçons sur les nerfs vasomoteurs, etc. 1872.

BÜTTNER. Zeitschrift für rationelle Medicin. 3 Reihe, Bd. XV.

CHARCOT. Oeuvres complètes, T. I.

CZYHLARZ & HELBING. Centralblatt f. Path. Anatomie, Bd. 8 u. 9, 1897.

A. S. DOGIËL. Die Nervenendigungen im Lidrande, etc. Archiv f. mikrosk. Anatomie, 44 Bd. 1895.

A. S. DOGIËL. Die sensiblen Nervenendigungen im Herzen und in den Blutgefässen.
Archiv f. mikr. Anat. 52 Bd. 1898.

A. S. DOGIËL. Zur Frage über den feineren Bau der Herzgangl.
Archiv f. mikr. Anat. 53 Bd. 1899.

DOYON. Rech. sur les nerfs vasomoteurs de la rétine et sur le nerf trijumeau.
Arch de physiol. 3, III. — Ref. Centr.bl. für Physiologie. Bd. V, 1892.

EBSTEIN. Archiv f. experim. Pathologie, 1874.

EBSTEIN. Zur Lehre von den nervösen Störungen beim Herpes Zoster.
Virchow's archiv, 139 Bd.

C. ECKHARD. Zur Frage über die trophischen Functionen des Trigeminus.
Centralbl. für Physiol. Bd. VI, 1893.

EDGEWORTH. Journal of Physiology, vol. XIII, 1892.

J. PH. ELIAS. Hartziekten enz. Diss. inaug. Utrecht, 1894.

EMMINGHAUS. Arbeiten der Leipziger physiol. Anstalt, 1872/73.

ERB. Deutsche Archiv f. klin. Med. Bd. IV, Bd. V.

A. FRÄNKEL. Ueber neurotische Angiosklerose. Wiener klinische Wochenschr. 9. 10, 1896.

A. FRÄNKEL. Centralbl. f. algem. Path u. Path. Anat. Bd. IX, 1897.

R. A. FLEMING. British medical Journal, 1896, II.

GASKELL. Congrès periodique international. Copenhague, 1884.

GASKELL. Journal of Physiology, vol. VII, 1886.

JUSTUS GAULE. Der Einfluss des Trigeminus auf die Hornhaut. Centralbl. für Physiologie 1891. Bd. V, no. 15, 16.

JUSTUS GAULE. Wie beherrscht der Trigeminus die Ernährung. Centralblatt für Phys. 1892, Bd. VI, No. 13.

JUSTUS GAULE. Die trophischen Eigenschaften des Nerven Centralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie, 1893.

GENZMER & v. WITTICH. Gründe f. d. Path. Veränd. der Lungen etc. Pflüger's Archiv Bd. VIII, 1874.

DE GIOVANNI. Arch. Italienn. de Biologie I, 1882.

FR. GOLTZ. Pflüger's Archiv Bd. 8, 9, 11, 1874.

FR. GOLTZ und J. R. EWALD. Der Hund mit verkürztem Rückenmark. Pflüger's Archiv, 63 Bd. 1896.

A. v. GRAEFE. Archiv f. Augenheilkunde, Bd. I.

JANKOWSKI. Virchow's Archiv, Bd. 93, 1883.

JORES. Ziegler's Beiträge, Bd. 32, 1902.

MAX JOSEPH. Trophische Nerven (Haarausfall nach Nervenexcision).
Virchow's Archiv, Bd. 107, 1887.

KENDALL & LUCHSINGER. Pflüger's Archiv XIII.

PH. KNOLL. Prager Vierteljahrschrift f. pract. Heilkunde, Bd. I, 1880.
(Geciteerd door Elias)

A. KÖLLIKER. Handbuch der Gewebelehre des Menschen, Bd. II, 1896.

L. KREHL. Ueber die Folgen der Vagusdurchschneidung.
Dubois-Reymond's Archiv, 1892 Supp.

K. KREIBICH. Die angioneurot. Entzündung, Wien, 1905.

F. KRAUSE. Die neuralgie des Trigeminus. 1896.
Deutsche medicinische Wochenschr. 1893.

J.N.LANGLEY. The Autonomic nerves. Tijdschrift voor Geneeskunde. October 1905.

J. N. LANGLEY & ANDERSON. Journal of Physiology, vol. XIII, 1892 sqq.

M. LAPINSKY. Zeitschrift für Nervenheilkunde, 1900.

M. LAPINSKY. Ueber Degeneration und Regeneration peripherischer Nerven.
Virchow's Archiv Bd. 181, 1905.

M. LAPINSKY. Virchow's Archiv Bd. 183, 1906.

E. LESSER. Virchow's Archiv Bd. 93, 1883.

E. LESSER. Hautkrankheiten. Leipzig, 1901.

LEWASCHEW. Versuche über die Innervation der Hautgefässe.
Pflüger's Archiv, Bd. 28.

LEWASCHEW. Virchow's Archiv. Bd. 92, 1883.

LOVÈN. Arbeiten aus der Leipz. phys. Anstalt, 1866.

MAGENDIE. Journal de physiologie expérimentale T. IV, 1824.

MATHIEU & GLEY. Purpura neuropathique expérimentale. Revue de médicine, 1887.

MEISSNER. Henle u. Pfeiffer's Zeitschrift für rationelle Medicin, III Reihe, Bd. 29.

P. J. MÖBIUS. Der umschriebene Gesichtsschwund. Wien, 1895.

H. Nothnagel. Spec. Path. u. Therapie XI, Bd. 2.

B. MORPURGO. Sur les processus histol. consécutifs à la nevrectomie sciatique.

Arch. italienn. de biologie T. XVII, 1892.

OSTROUMOFF. Pflüger's Archiv XII.

PASCHUTIN. Arbeiten aus der Leipz. physiol. Anstalt, 1873.

PEKELHARING. Onderzoekingen, gedaan in het Phys. Lab. der Utrechtsche Hoogeschool. 1890. IIe reeks I.

PUTZEYS & TARCHANOFF. Dubois Reymoud's Archiv, 1874.

L. RANVIER. Recherches expérimentales sur la production de l'oedème.

Comptes Rendus de l'Acad. des Sciences, déc. 1869.

A. ROLLET. Ueber die Veränd., welche nach einseitiger Durchschneidung des nervus trigeminus in der Mundhöhle auftreten.

Sitzungsberichte der Wiener Akademie der Wissenschaften Bd. 51, 1865.

ROMBERG. Lehrbuch der Nervenkrankheiten des Menschen. Berlin, 1840.

ROMBERG. Klinische Wahrnehmungen und Ergebnisse, 1851.

S. SAMUEL. Die trophischen Nerven. Leipzig, 1860.

S. SAMUEL. Virchow's Archiv. Bd. 113, 1888.

SCHIFF. Archiv f. physiol. Heilkunde, 1854.

SCHIFF. Leçons sur la physiol. de la digestion, 1868.

SCHULTZ. Centralbl. f. med. Wissenschaften, 1873.

SENFTLEBEN U. COHNHEIM. Ueber die Ursachen und das Wesen der nach der Durchschneidung des Trigeminus auftretenden Hornhautaffection.
Virchow's Archiv. 65 Bd., 1875.

H. SNELLEN. De invloed der zenuwen op de ontsteking. Diss. inaug. Utrecht, 1857.

H. SNELLEN. Arch. f. holländ. Beiträge zur Natur- u. Heilkunde von Donders und Berlin. 1857. Bd. I, Heft 3.

W. STOOD. Ueber trophischen Nerven. Diss. inaug. Halle, 1881.

TALMA. Ned. Tijdschr. voor Geneeskunde. 1889.

THOMA. Virchow's Archiv, Bd. 71, 93, 95, 96, 104, 105, 106, 112, 113.

TRENDELENBURG. Zur Frage der trophischen Nervenfunktion.
Neurol. Centralblatt (Mendel), N°. 9, 1906.

W. A. TURNER. The results of section of the trigemine nerve with reference to the so-called »trophic« influence of the nerve on the cornea.
British Medical Journal. 1895, N°. 1821.

R. VIRCHOW. Cellularpathologie 4e Auflage.

M. VERWORN. Allgemeine Physiologie. Jena, 1903.
A. VULPIAN. Leçons sur l'Appareil vasomoteur. 1875.
WALLER. Zie Van Gehuchten. Ned. Tijdschr. voor Geneeskunde. I 1905.
La loi de Waller.
C. WINKLER. Psychiatrische en Neurologische Bladen. 1893.
C. WINKLER. Ned. Tijdschr. voor Geneeskunde. April 1895.
VAN IJZEREN. Ned. Tijdschr. voor Geneeskunde. 1901.
ZANDER. Pflüger's Archiv. Bd. 19.

INHOUD.

Blz.

HOOFDSTUK I.

INLEIDING. 1

HOOFDSTUK II.

HISTORISCH OVERZICHT 4
1. Veranderingen in de wijdte der bloedvaten . . 4
2. Oedemen en bloedextravasaten 8
3. Degeneratie van de vaatzenuwen. 11
4. Veranderingen van media en intima 20
5. Ulcera 39

HOOFDSTUK III.

EIGEN EXPERIMENTEN 61
1. Operatieterrein 61
2. Doorsnijding van den derden tak van den nervus trigeminus 64
3. Doorsnijding van den n. mandibularis met gelijktijdige extractie der snijtanden 69
4. Doorsnijding van den n. mandibularis met tijdelijke verkorting der snijtanden 70
5. Genezing der ulcera 71

HOOFDSTUK IV.

GEVOLGTREKKINGEN VOOR DE ALGEMEENE AETIOLOGIE 76
LITERATUUR. 87

STELLINGEN.

I.

De bewering, dat na schrapping van de mazelen uit de wet op de besmettelijke ziekten het aantal sterfgevallen voor dit lijden is toegenomen, blijkt statistisch geheel onjuist.

II.

Het is bewezen, dat een van haar gangliëncellichaam gescheiden zenuw zich uit zich zelf onder gunstige omstandigheden histologisch en physiologisch kan regenereeren.

III.

De ascylinder van de perifere zenuw is gesegmenteerd.

IV.

Het is gewenscht, dat elke operatie op den mensch zooveel mogelijk pijnloos geschiedt.

V.

De meening van Geyl, dat de oorzaak van het begin der partus moet gezocht worden in de teelkeus en de erfelijkheid, omdat deze aan den uterus de eigenschap gegeven hebben, zich te gaan contraheeren, als de graviditeit ongeveer 40 weken heeft geduurd, moet verworpen worden, omdat ze eene aetiologische verklaring wil zijn, maar in wezen eene teleologische is.

VI.

De pathogenetische bezwaren tegen het geregeld gebruik van saccharine-tabletten zijn geheel uit de lucht gegrepen en die ter wille van eene betere volksvoeding houden tegenwoordig voor Nederland geen steek.

VII.

Om therapeutische en humanitaire redenen is het gewenscht den naam »krankzinnigengesticht« te veranderen in »geestesziekenhuis«.

VIII.

Het is wenschelijk, dat de crimineele anthropologie een onderzoek naar objectieve gegevens instelle omtrent de afschrikwekkende werking der straf.

IX.

De localisatie van de herpes zoster kan bepaald worden door afferente perifere prikkels.

X.

Het is niet bewezen, dat de contractie van de hartspier veroorzaakt wordt door de voortgeleiding van den contractie-prikkel van spiercel op spiercel.

XI.

Het is gewenscht, dat het bouwen van ziekenhuizen meer stelselmatig geschiedt, in dier voege, dat de overheid in gemeenten of groepen van gemeenten boven een wettelijk vast te stellen getal inwoners verplicht worde, zorg te dragen voor het bestaan van eene openbare kliniek.

XII.

Een getrapt-zijn van de opgaande tak van de temperatuurscurve bij intermitteerende koorts, wijst op eene tweeledige oorzaak der temperatuursverhooging.

XIII.

Bij pyaemie geve men chinine in groote doses.

XIV.

Het onderzoek naar hereditaire momenten toetse men aan de wet van Mendel.